

MARCO AURÉLIO MARTINO VISCOLA

**INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA ENTRE O ACETATO
DE MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO
E A TERAPIA ANTI-RETROVIRAL**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADOR: Prof.^a Dr.^a ELIANA MARTORANO AMARAL
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES**

**Unicamp
2007**

MARCO AURÉLIO MARTINO VISCOLA

**INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA ENTRE O ACETATO
DE MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO
E A TERAPIA ANTI-RETROVIRAL**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof.^a Dr.^a ELIANA MARTORANO AMARAL
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

**Unicamp
2007**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

V822i

Viscola, Marco Aurélio Martino
Interação farmacocinética entre o acetato de
medroxiprogesterona de depósito e a terapia anti-retroviral /
Marco Aurélio Martino Viscola. Campinas, SP: [s.n.], 2007.

Orientadores: Eliana Martorano Amaral, Luis Guillermo
Bahamondes

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. HIV (Vírus). 2. Contraceptivos. 3. AIDS. 4.
Farmacocinética. 5. Terapia anti-retroviral de alta atividade. I.
Amaral, Eliana Martorano. II. Bahamondes, Luis Guillermo.
III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

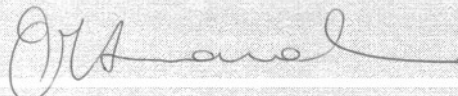
Aluno: MARCO AURÉLIO MARTINO VISCOLA

Orientador: Prof.^a Dr.^a ELIANA MARTORANO AMARAL

Co-Orientador: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

Membros:

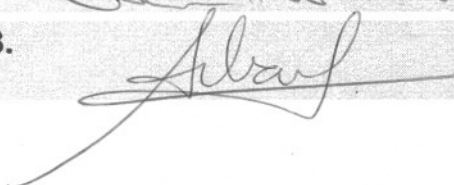
1.



2.



3.



**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 22/02/2007

200725944

A Frederico Martino
(in memoriam)

Agradecimentos

À enfermeira Marina, cuja contribuição foi essencial à realização deste trabalho.

À bibliotecária Vanda, sempre disposta a auxiliar as buscas bibliográficas.

Às voluntárias, que tornaram possível este estudo.

Agradecimentos Institucionais

*Ao FHI (Family Health International),
e à USAID (United States Agency for International Development),
pelo apoio financeiro à realização desta pesquisa.*

*Ao Caism (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher),
e ao Cemicamp (Centro de Pesquisas Materno-Infantis de Campinas),
pelo apoio de infra-estrutura que permitiu a execução deste trabalho.*

“O pouco que sei, devo-o à minha ignorância.”
Le peu que je sais, c’est à mon ignorance que je le dois.

— *Sacha Guitry (1885-1957)*

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xvii
Resumo	xix
Summary	xxi
1. Introdução	23
2. Objetivos	37
2.1. Objetivo geral	37
2.2. Objetivos específicos	37
3. Publicações	39
3.1. Artigo 1	40
3.2. Artigo 2	54
4. Discussão	75
5. Conclusões	79
6. Referências Bibliográficas	81
7. Bibliografia de Normatizações	91
8. Anexos	93
8.1. Anexo 1 – Condições de categoria 3 ou 4 da OMS que restringem o uso de AMPD	93
8.2. Anexo 2 – Medicamentos proibidos	95
8.3. Anexo 3 – Termos de Consentimento Livre e Esclarecido	97
8.4. Anexo 4 – Formulários de Coleta de Dados	110
8.5. Anexo 5 – Parecer do CEP	121
8.6. Anexo 6 – Parecer da Conep	124
8.7. Anexo 7 – Parecer do FHI	129

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMP	Acetato de medroxiprogesterona
AMPD (DMPA)	Acetato de medroxiprogesterona de depósito
APV	Amprenavir
ARV	Anti-Retroviral
ASC (AUC)	Área sob a curva da concentração em função do tempo
ATV	Atazanavir
AZT (ZDV)	Zidovudina
Caism	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
Cemicamp	Centro de Pesquisas Materno-Infantis de Campinas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
C_{máx} (C_{max})	Concentração máxima
C_{mín} (C_{min})	Concentração mínima
COC	Contraceptivo oral combinado
Conep	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CV	Carga viral
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitabina
ddl	Didanosina
DIU	Dispositivo intra-uterino
DLV	Delavirdina
DMO	Densidade mineral óssea
DNA	Ácido desoxirribonucléico

EE	Etinilestradiol
EFV	Efavirenz
FHI	<i>Family Health International</i>
GC–MS	Cromatografia gasosa — espectrometria de massa
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IDV	Indinavir
IMC (BMI)	Índice de massa corporal
IP	Inibidor de protease
ITR	Inibidor da transcriptase reversa
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa nucleosídico
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídico
LC–MS	Cromatografia líquida — espectrometria de massa
LNG	Levonorgestrel
LPV	Lopinavir
MEIA	Imunoensaio enzimático de micropartículas
NET	Noretisterona
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
PK	<i>Pharmacokinetics</i>
PRG	Progesterona
RBGO	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
RTV	Ritonavir
SIU–LNG	Sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel
SQV	Saquinavir
T_{1/2}	Meia-Vida
TARV	Terapia anti-retroviral
TDF	Tenofovir
T_{máx} (T_{max})	Tempo para obter a concentração máxima
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
USAID	<i>United States Agency for International Development</i>

Resumo

Objetivo Geral: Avaliar a interação entre a terapia anti-retroviral (TARV) e os contraceptivos hormonais. **Objetivos Específicos:** 1- Revisar o conhecimento sobre o uso de contraceptivos hormonais por mulheres HIV-positivas sob TARV; 2- Comparar o perfil farmacocinético do acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) em mulheres HIV-positivas sob a TARV composta de zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e efavirenz (EFV) com o perfil farmacocinético do AMPD em HIV-positivas não tratadas com TARV. **Métodos:** O estudo farmacocinético baseou-se em um ensaio clínico aberto, prospectivo e não-aleatorizado de 2 grupos de mulheres infectadas por HIV (1 grupo de usuárias da TARV composta de AZT, 3TC e EFV e 1 grupo de não-usuárias de TARV). As mulheres foram selecionadas em ambulatórios da Unicamp. Quinze usuárias de AZT/3TC e EFV e 15 não-usuárias de TARV foram selecionadas para a análise farmacocinética. Após injeção intramuscular de 150mg de AMPD, amostras de sangue foram coletadas na admissão para a determinação da concentração plasmática do AMP por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS). Outras amostras foram obtidas a cada 2 semanas (\pm 3 dias) por 12 semanas para a determinação da concentração plasmática do AMP por LC-MS e da concentração

sérica de progesterona (PRG) por imunoensaio enzimático de micropartículas.

Resultados: Uma revisão baseada em artigos do banco de dados *Medline*, nas recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a indicação de contraceptivos e no consenso terapêutico da TARV em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, publicado pelo Ministério de Saúde do Brasil, foi enviada para a Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO) e aceita para publicação. O estudo farmacocinético gerou um artigo que foi enviado à revista *Fertility & Sterility* com os seguintes resultados: A maioria das mulheres tinha idade entre 30 e 39 anos, era casada ou morava com o parceiro e tinha índice de massa corporal (IMC) similar em ambos os grupos. A carga viral (CV) do HIV era indetectável em 12 de 15 mulheres usuárias de ARVs e em 2 de 16 mulheres não-usuárias de ARVs. A contagem de células CD4⁺ (cél/mm³) era similar em ambos os grupos. A área sob a curva da concentração em função do tempo (ASC), a concentração máxima (C_{máx}), o tempo necessário para atingir a concentração máxima (T_{máx}), a meia-vida (t_{1/2}) e a depuração foram também similares em usuárias e não-usuárias de ARVs. O padrão de sangramento foi similar em ambos os grupos. Apenas uma mulher, do grupo de não-usuárias de ARVs, teve nível sérico de PRG compatível com ovulação. **Conclusões:** 1- Não há dados suficientes para embasar recomendações clínicas sobre o uso de contraceptivos hormonais por mulheres HIV-positivas sob TARV; 2- A TARV composta de AZT, 3TC e EFV não interfere no perfil farmacocinético do AMPD.

Summary

Primary Objective: To evaluate the interaction between antiretroviral therapy and hormonal contraceptives. **Secondary Objectives:** 1- To review the knowledge about hormonal contraceptive use by HIV-infected women under antiretroviral therapy; 2- To compare pharmacokinetic (PK) profile of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) in HIV-infected women treated with zidovudine (AZT), lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) with PK profile of DMPA in HIV-infected women not-treated with antiretroviral therapy. **Methods:** This was an open-label, prospective, non-randomized PK study of two groups of HIV-infected reproductive-age women (users of an ARV regimen containing AZT, 3TC and EFV, and non-users of ARV therapy). We conducted this study at the Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil. Fifteen users of AZT/3TC and EFV and 15 non-users of ARVs were selected for PK analysis. We administered 150 mg of DMPA intramuscularly and we followed participants at 2-week visit intervals (\pm 3 days) through 12 weeks. We obtained blood samples for determination of plasma concentration of MPA by liquid chromatography–mass spectrometry (LC–MS) before administration of DMPA (admission) and blood samples for the determination

of MPA by LC–MS and for the determination of serum concentration of progesterone by microparticle enzyme immunoassay (MEIA) at each subsequent visit.

Results: *Medline* papers and recommendations about contraceptive use from World Health Organization (WHO) and from Ministry of Health in Brazil were used to make a review paper. This paper was accepted for publication in *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO)*. The PK study became a paper sent to *Fertility & Sterility* with the following results: Most women in both groups were aged 30-39 years, married or living with a partner. BMI (kg/m^2) was similar for both groups. HIV-1 viral load was below the detection limit in 11/15 and 2/16 of the women in the ARV and non-ARV groups, respectively. The CD4^+ counts (cells/mm^3) were similar. The area under the plasma concentration-time curve (AUC), maximum concentration (C_{max}), the time to maximum concentration (T_{max}), half-life ($t_{1/2}$) and clearance were also similar in users and non-users of ARV therapy. Bleeding patterns were similar in both groups. Only one woman (in the non-ARV group) had a repeatedly elevated serum progesterone compatible with ovulation. **Conclusions:** 1- There is not enough information to offer evidence-based recommendations for the use of hormonal contraceptives among HIV-infected women under ARV therapy; 2- The selected ARVs do not interfere with PK profile of DMPA.

1. Introdução

As mulheres representam aproximadamente metade dos 40 milhões de pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Na África subsaariana, elas constituem 60% dos HIV-positivos e 75% dos infectados entre 15 e 24 anos (Quinn e Overbaugh, 2005). Notam-se, assim, duas características importantes nos dias atuais: a feminização da epidemia e o modo de transmissão predominantemente heterossexual (UNAIDS, 2006).

As mulheres infectadas, por sua vez, continuam enfrentando o problema da transmissão vertical do HIV, embora reduzido depois do advento da terapia anti-retroviral (TARV) e da cesárea eletiva (The International Perinatal HIV Group, 1999). Assim, a atitude de desencorajar a gravidez em mulheres infectadas pelo HIV modificou-se de acordo com o aumento da sobrevivência e a melhora da qualidade de vida dessa população. Espera-se, portanto, que essas mulheres precisem de contracepção reversível por mais tempo.

Nesse contexto, as adolescentes merecem especial atenção porque somente metade das infectadas ou das que estavam sob risco de infecção relataram o

uso consistente de contracepção efetiva, o que explica as taxas de gravidez muito elevadas (32% no grupo de uso inconsistente e 14% no grupo de uso consistente) (Belzer et al., 2001).

O preservativo masculino e o feminino propiciam proteção contra as infecções sexualmente transmissíveis e evitam a reinoculação do HIV. Além disso, essas infecções aumentam a carga viral (CV) plasmática do HIV, o que poderia causar um curso mais rápido da doença relacionada ao vírus (Lavreys et al., 2004a). Os preservativos são, portanto, recomendados também para casais soroconcordantes em relação ao HIV (Cejtin, 2003).

Entretanto, apesar de proporcionar 80% de redução da incidência do HIV com o uso consistente (Weller e Davis, 2006), o preservativo masculino possui, em uso típico, taxa de falha de 15% na prevenção da gravidez no primeiro ano de uso. Essa taxa atinge 21% com o preservativo feminino (WHO, 2003a). Sugere-se, portanto, a associação de um contraceptivo cuja taxa de falha em uso típico seja baixa. Também é de interesse que os contraceptivos utilizados não afetem a vulnerabilidade ao HIV, sua transmissibilidade e a progressão da doença.

Entre os métodos contraceptivos reversíveis que poderiam ser usados por mulheres HIV-positivas que já usam preservativos, incluem-se os hormonais (contraceptivos orais, contraceptivos injetáveis, anéis vaginais, emplastos, implantes subcutâneos e o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel — SIU-LNG) e os dispositivos intra-uterinos (DIU).

Os contraceptivos hormonais estão entre as melhores opções para a prevenção da gravidez, mas os dados referentes a seu uso por mulheres HIV-positivas são escassos. A recomendação atual não restringe o uso de contraceptivos orais e de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) — conclusão do encontro sobre contracepção hormonal e HIV (WHO, 2005).

Há uma série de possíveis mecanismos biológicos pelos quais a contracepção hormonal poderia facilitar a transmissão do HIV: 1) aumento da ectopia cervical causada pelo uso de contraceptivos orais; 2) aumento da infecção cervical por clamídia (e purulência associada); 3) mudança imunológica humoral e mediada por células; 4) influência direta de hormônios sexuais na virulência do HIV; 5) adelgaçamento do epitélio vaginal e sangramento uterino anormal associados ao uso de progestógenos injetáveis (Morrison et al., 2005).

Parece não haver associação entre a contracepção hormonal e a CV plasmática do HIV (Cejtin et al., 2003). Entretanto, os níveis da CV no trato genital feminino variam com o ciclo menstrual e são maiores no fluido do canal endocervical do que no plasma (Reichelderfer et al., 2000). A deficiência de vitamina A foi altamente preditiva de eliminação vaginal do DNA do HIV-1 (Mostad et al., 1997). Verificou-se também que a eliminação viral cervical de HIV estava significativamente associada com o uso de AMPD e com o uso de pílulas contraceptivas orais de baixa ou alta dose em mulheres sem TARV (Mostad et al., 1997).

A metanálise que avaliou o risco de infecção por HIV em usuárias de contraceptivos orais encontrou associação positiva significativa (Wang et al.,

1999). O aumento de receptores CCR5 de células-T CD4⁺ em mulheres que usam contraceptivos orais poderia explicar parcialmente a incidência aumentada de infecção por HIV nessas mulheres (Prakash et al., 2002), embora evidência recente tenha sugerido que a progesterona inibe significativamente a regulação de receptores CCR5 e CXCR4 induzida por interleucina-2 em células-T ativadas e suprimem a infecção por HIV *in vitro* (Mingjia e Short, 2002).

Além disso, altos níveis de progesterona ou a administração de AMPD, mesmo em baixas doses, levam ao adelgaçamento do epitélio vaginal em macacos, mas o AMPD não causa adelgaçamento clinicamente significativo em mulheres (Bahamondes et al., 2000).

Um estudo prospectivo concluiu que o uso de contracepção hormonal não estava associado com a aquisição do HIV após ajuste de fatores de confusão (Kiddugavu et al., 2003). No entanto, outro estudo prospectivo, com seguimento de trabalhadoras do sexo por dez anos, evidenciou risco aumentado de aquisição do HIV com o uso de AMPD e de contraceptivos orais (Lavreys et al., 2004b).

Populações de alto risco como trabalhadoras do sexo, que têm múltiplos parceiros e podem ser expostas a múltiplas variantes do HIV, podem apresentar risco aumentado de infecção com o uso de contraceptivos hormonais. Entretanto, é possível que, para outros grupos de risco como mulheres monogâmicas, o uso de contraceptivos hormonais não altere significativamente o risco de aquisição do HIV. Talvez, a medida da exposição ao contraceptivo e a medida do elo temporal entre a contracepção e a infecção pelo HIV, ao variar entre os diversos estudos, possam

explicar as diferenças e as conclusões opostas observadas. Os resultados distintos também podem refletir diferenças reais entre os grupos estudados (Martin Jr et al., 2005).

Apesar da controvérsia, o maior e mais recente estudo sobre contracepção hormonal e risco de aquisição do HIV avaliou o efeito de COCs e de AMPD em mulheres não-infectadas com idade entre 18 e 35 anos. Não houve associação entre os contraceptivos hormonais e a aquisição do HIV, embora as usuárias de contraceptivos soronegativas para o vírus herpes simples-2 tivessem apresentado maior risco de aquisição do HIV. Contudo, o achado referente ao herpes-vírus carece de confirmação e explicação (Morrison et al., 2007).

O AMPD é uma opção contraceptiva hormonal altamente efetiva usada no mundo todo. Além de ter baixa taxa de falha associada ao uso típico no primeiro ano de uso (0,3%), possui outros benefícios, como riscos diminuídos de câncer endometrial, anemia ferropriva, doença inflamatória pélvica e gravidez ectópica. O AMP também apresenta segurança clínica a longo prazo, pois não foi associado com aumento significativo do risco de infarto do miocárdio nem com tromboembolismo venoso; não aumenta o risco de câncer mamário, endometrial, ovariano nem de câncer cervical. Não causa sintomas depressivos, e as considerações sobre seu potencial de alterar o humor ou piorar sintomas de depressão preexistentes parecem ser infundados (Westhoof, 2003).

Ao contrário dos contraceptivos orais, que podem falhar em mulheres com maior peso corporal (Holt et al., 2002), o AMPD não apresenta diferenças

entre mulheres magras e obesas em termos de níveis sanguíneos e retorno da função ovariana folicular e lútea (Fotherby e Koetsawang, 1982).

Os dados referentes ao ganho de peso com o AMPD sugerem que as respostas são individuais e que enquanto o ganho de peso é observado em algumas mulheres, outras podem perder ou manter o peso corporal (Westhoff et al., 2003).

A maioria das mulheres que usa o AMPD tipicamente desenvolve amenorréia ao longo do tempo, e aproximadamente 70% das usuárias estarão amenorréicas com 12 meses de uso. O sangramento irregular é mais comum nos ciclos iniciais, mas pode persistir eventualmente. Outra característica é que, por ser um método de longa duração, o retorno à fertilidade após a última dose pode levar um tempo variável cuja mediana para a concepção é de 10 meses após a última injeção (Westhoff, 2003).

Embora o AMPD seja muito seguro, há um relato de caso de anafilaxia com esse contraceptivo (Selo-Ojeme et al., 2004), e seu uso parece predispor à infecção do trato urinário (Ziaei et al., 2004).

A redução da densidade mineral óssea (DMO) é o aspecto relacionado ao AMPD mais estudado atualmente. Doses contraceptivas de AMPD suprimem a produção de estradiol, e isso pode levar à osteopenia e ao aumento de fraturas a longo prazo, particularmente após a menopausa (Westhoff et al., 2003).

Sugere-se que usuárias antigas de AMPD tenham medidas de DMO comparáveis às de mulheres que nunca usaram esse método contraceptivo.

Qualquer efeito residual do uso de AMPD na DMO pós-menopausa seria pequeno e, portanto, improvável que tivesse impacto substancial no risco de fraturas (Orr-Walker et al., 1998).

Entretanto, outros autores afirmam que há risco aumentado de osteoporose e fratura após a menopausa, imposto à mulher pela perda de DMO relacionada ao AMPD. Esse risco dependeria da magnitude da perda, da persistência da densidade após a perda, do nível de DMO no início do uso de AMPD e da influência de outros fatores, como atividade física, ganho de peso e desenvolvimento de comorbidades no impacto dessa perda (Clark et al., 2004a).

Cundy e colaboradores (1994) estudaram a reversibilidade da perda óssea em mulheres que usaram o AMPD e concluíram que a perda óssea pode ser completamente reversível mesmo após longo tempo de uso de AMPD.

O enfoque dos estudos atuais que envolvem AMPD é direcionado para as alterações ósseas provocadas pelo uso na adolescência, período de crescimento esquelético em que os hormônios sexuais, especialmente o estrogênio, desempenham papel central no desenvolvimento ósseo.

Em um estudo prospectivo, verificou-se que, após 1 ano, a DMO de usuárias adolescentes diminuiu 1,5% no grupo do AMPD e aumentou 2,5% no grupo do implante de LNG, 1,5% no grupo de contraceptivos orais e 2,9% no grupo-controle. Após 2 anos, a DMO aumentou 9,3% nas usuárias do implante de LNG e 9,5% no grupo-controle, mas diminuiu 3,1% nas usuárias de AMPD (Cromer et al., 1996).

Em um estudo de corte transversal, não houve diferença significativa na DMO de adolescentes expostas ao AMPD, embora a densidade média, comparada à de não-usuárias desse método, tenha sido mais baixa nos três locais anatômicos avaliados (Scholes et al., 2004).

O uso de AMPD por adolescentes entre 12 e 18 anos reduziu a DMO da coluna lombar e do colo femoral ao longo de 12 meses. Adolescentes usuárias de contraceptivos orais tiveram aumento dessas densidades, mas em um nível significativamente mais baixo em relação ao grupo-controle (Cromer et al., 2004).

Um estudo recente evidenciou que o tratamento com estrogênio previne a perda óssea associada ao AMPD, ao mesmo tempo em que questionou se a suplementação estrogênica deveria ser recomendada rotineiramente a adolescentes que estivessem recebendo AMPD (Cromer et al., 2005). Concluiu-se que a alteração da prática clínica seria prematura, pois parece haver aumento potencial da DMO após descontinuação do uso de AMPD (Cromer et al., 2005).

O AMPD representa atualmente boa opção contraceptiva para mulheres portadoras do HIV. No entanto, a AIDS é um dos múltiplos fatores de risco de osteoporose. O processo de remodelagem óssea está alterado em HIV-positivos, e isso contribui para a perda óssea, embora o mecanismo seja desconhecido (Annapoorna et al., 2004).

Os principais fatores de risco sugeridos para o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose em indivíduos infectados pelo HIV são o uso de inibidores de protease (IP), maior duração da infecção pelo HIV, alta CV, altos

níveis de lactato, baixos níveis de bicarbonato, níveis elevados de fosfatase alcalina e baixo peso corporal antes da TARV (Annapoorna et al., 2004).

Entretanto, o papel da TARV na redução da DMO é controversamente relatado, e a relação direta entre o uso de IPs e a osteoporose não é tão evidente. Alguns estudos mostraram perda acelerada da DMO em indivíduos sob TARV potente, mas a associação com o uso de IPs permanece especulativa e precisa ser confirmada. Somente o tempo com a infecção por HIV, e não a terapia específica, parece estar associado com a diminuição da DMO (Annapoorna et al., 2004).

A TARV é composta por combinações de fármacos pertencentes à classe dos inibidores da transcriptase reversa (ITR), que compreendem os análogos nucleosídicos [zidovudina (AZT), didanosina (ddl), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), zalcitabina (ddC) e abacavir (ABC)], os análogos não-nucleosídicos [efavirenz (EFV), nevirapina (NVP) e delavirdina (DLV)] e o análogo nucleotídico tenofovir (TDF); à classe dos inibidores de protease [amprenavir (APV), atazanavir (ATV), indinavir (IDV), lopinavir (LPV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), saquinavir (SQV)] ou à classe dos inibidores de fusão (enfuvirtida).

Com exceção do período gestacional, a terapia inicial deve incluir três drogas: dois inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos (ITRN) associados a um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídico (ITRNN) ou a um IP (BRASIL, 2006a). A eficácia dos ARVs depende de sua combinação, e o esquema composto por AZT, 3TC e EFV é superior a outros como terapia inicial (Robbins et al., 2003).

Os efeitos adversos da AZT incluem mielossupressão — particularmente anemia e neutropenia —, náusea, vômito, astenia, mal-estar geral, cefaléia, insônia, hiperpigmentação cutânea, ungueal e de mucosas e, raramente, acidose láctica com esteatose hepática. A 3TC raramente é associada a efeitos adversos, e o EFV pode causar exantema, distúrbios neuropsiquiátricos (distúrbios do sono, dificuldade de concentração, alucinações, amnésia) e teratogenia, verificada em macacos — anencefalia com anoftalmia unilateral, microftalmia e fenda palatina (De Santis et al., 2002) — e em humanos — mielomeningocele (Fundarò et al., 2001).

O uso do AMP concomitante à TARV pode resultar em interações medicamentosas que prejudiquem a eficácia do contraceptivo ou dos ARVs. Assim, conhecer a farmacocinética das drogas envolvidas é fundamental.

A farmacocinética engloba a absorção, a distribuição, a biotransformação e a excreção de um fármaco. Embora as interações possam causar alterações na absorção, na ligação à proteína e na excreção urinária, o efeito na biotransformação costuma ser o mais acentuado (Benet et al., 1996).

O sistema enzimático do citocromo P450 é o principal catalisador das reações de biotransformação de fármacos. Foi assim nomeado em 1961 porque seu pigmento (P) tem pico espectral em 450nm quando reduzido e ligado ao monóxido de carbono (Nebert e Russel, 2002). As proteínas do citocromo P450 são convenientemente arranjadas em famílias e subfamílias com base na seqüência de aminoácidos. Dessa forma, enzimas que compartilham 40% ou mais de identidade pertencem à mesma família, representada por um numeral

composto de algarismos arábicos; aquelas que compartilham 55% ou mais de identidade pertencem à mesma subfamília, representada por uma letra (Nebert e Russel, 2002). A família 1, a 2 e a 3 do citocromo P450 (CYP1, CYP2 e CYP3) codificam as enzimas que participam da maioria das biotransformações de fármacos enquanto os produtos genéticos das famílias de citocromo P450 restantes são importantes no metabolismo de compostos endógenos como esteróides e ácidos graxos (Benet et al., 1996).

A exposição a certos fármacos e a poluentes ambientais associa-se a aumento da síntese de proteínas do citocromo P450. Essa indução enzimática determina maior velocidade de biotransformação e reduções correspondentes da disponibilidade do fármaco original. Em alguns casos, determinado composto pode induzir seu próprio metabolismo como ocorre, por exemplo, com o anticonvulsivante carbamazepina. Por outro lado, a inibição de enzimas que participam da biotransformação resulta em níveis elevados do fármaco original, efeitos farmacológicos prolongados e maior incidência de toxicidade da droga (Benet et al., 1996). As doenças, o estado clínico do indivíduo e sua idade também afetam a biotransformação de fármacos.

Por fim, os polimorfismos genéticos, diferenças genéticas na capacidade das pessoas de metabolizar um fármaco através de determinada via, são responsáveis pelas grandes diferenças interindividuais da biotransformação observada na população (Benet et al., 1996).

O AMP é detectado no soro dentro de 30 minutos após injeção intramuscular de 150mg. As concentrações séricas variam entre as mulheres, mas o equilíbrio é estabelecido em aproximadamente 1,0ng/mL por mais ou menos 3 meses. Depois disso, há declínio gradual das concentrações (Mishell Jr, 1996). Como a ovulação é inibida, os níveis séricos de progesterona (PRG) permanecem baixos (<0,4ng/mL) por vários meses após uma injeção de AMPD. Quando os níveis de AMP caem a menos de 0,1ng/mL, a ovulação retorna (Mishell Jr, 1996). O metabolismo do AMP nos microsomas hepáticos é um processo metabólico dependente do citocromo P450, e a CYP3A4 é a principal enzima responsável (Kobayashi et al., 2000).

Com relação à TARV, a AZT é rápida e completamente absorvida após administração oral, mas submete-se a significativo metabolismo de primeira passagem hepática antes da distribuição sistêmica, o que dá uma biodisponibilidade média de 63%. A taxa de absorção é significativamente alterada pela presença de alimentos, e a fração ligada primariamente à albumina perfaz 25%. A AZT é metabolizada em glicuronídeo de AZT, um composto estável excretado pelos rins. Aproximadamente 14% a 20% da droga inalterada e 60% a 75% do principal produto metabólico são excretados pela urina após administração oral ou intravenosa (Acosta et al., 1996).

A 3TC, após administração oral, é rapidamente absorvida e tem biodisponibilidade de aproximadamente 80% (Hayden, 1996). Em contraste com outros análogos nucleosídicos como AZT, ddC, ddI e d4T, a 3TC tem baixa atividade sobre a DNA-polimerase gama de mamíferos e não é incorporada em seu DNA mitocondrial. Portanto, é improvável que ela produza eventos adversos hematológicos e hepáticos clinicamente importantes, neuropatia ou miopatia. A

3TC não se submete à conjugação com glicuronídeo, e aproximadamente 70% da droga é excretada de modo inalterado na urina (Johnson et al., 1999).

Ao contrário dos análogos nucleosídicos, os ITRNNs não requerem fosforilação para a atividade ARV (Smith et al., 2001). Além disso, são metabolizados em algum grau pelo sistema enzimático do citocromo P450, o que os torna propensos a interações medicamentosas clinicamente significativas (Smith et al., 2001).

O EFV é um ITRNN bem absorvido após administração oral e convertido em derivados inativos pelo sistema CYP, principalmente por CYP3A4 e CYP2B6. Os derivados são, então, excretados na bile e na urina, de modo que menos de 1% da droga aparece inalterada na urina (Smith et al., 2001). Além disso, o EFV é um indutor de enzimas do sistema P450, induz o seu próprio metabolismo e age por inibição não-competitiva da transcriptase reversa.

Com o objetivo de avaliar os efeitos do RTV sobre a farmacocinética do etinilestradiol (EE), 23 mulheres saudáveis receberam um contraceptivo oral combinado (COC) que continha 50µg de EE e 1mg de diacetato de etinodiol antes do uso de RTV e na vigência do uso desse ARV. A diminuição das concentrações plasmáticas de EE foi consistente com um aumento na depuração por indução enzimática. Concluiu-se que o uso de métodos anticoncepcionais alternativos deveriam ser considerados quando o RTV estivesse sendo administrado com o EE (Ouellet et al., 1998).

Conclusão similar emergiu de um estudo de 10 mulheres HIV-positivas usuárias de NVP que usaram concomitantemente um COC com 35µg de EE e 1mg

de noretisterona (NET) porquanto houve redução significativa da área sob a curva (ASC) da concentração do EE e da NET em função do tempo (Mildvan et al., 2002).

Quanto à influência no sentido oposto, ou seja, dos hormônios sobre os ARVs, sabe-se que a contracepção oral não altera a farmacocinética do SQV em mulheres (Fröhlich et al., 2004) e que a NVP não sofre influência da administração de EE combinado com NET (Mildvan et al., 2002).

Além desses estudos, pouco se sabe sobre as interações medicamentosas envolvidas entre contraceptivos hormonais e ARVs, e os outros dados disponíveis limitam-se àqueles obtidos pela indústria farmacêutica durante o processo de aprovação das drogas (Catanzaro e Morse, 2005).

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a interação farmacocinética entre a TARV composta por AZT, 3TC e EFV e o AMPD administrado sob a forma de injeção intramuscular de 150mg.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar a interação entre a TARV e os contraceptivos hormonais.

2.2. Objetivos específicos

- Revisar o conhecimento sobre o uso de contraceptivos hormonais por mulheres HIV-positivas sob TARV.
- Comparar o perfil farmacocinético do AMPD em mulheres HIV-positivas sob a TARV composta de AZT, 3TC e EFV com o perfil farmacocinético do AMPD em HIV-positivas não tratadas com TARV.

3. Publicações

Artigo 1. **O Vírus da Imunodeficiência Humana, os Anti-Retrovirais e a Contracepção**

Artigo aceito para publicação na RBGO.

Artigo 2. **Pharmacokinetic Interactions between Depot-Medroxyprogesterone Acetate and Antiretroviral Therapy**

Artigo preparado para a *Fertility & Sterility*.

3.1. Artigo 1

----- Mensagem Original -----

Assunto: carta trabalho

De: "Rosane Casula" <rocasula@hcrp.fmrp.usp.br>

Data: Qui, Janeiro 4, 2007 11:26 am

Para: elianaa@unicamp.br

Ribeirão Preto, 4 de janeiro de 2007

Ilma. Sra. Dra.
Eliana Amaral

Prezada Senhora,

Recebemos a versão revisada do trabalho "O Vírus da Imunodeficiência Humana, os Anti-Retrovirais e a Contracepção", protocolado sob nº 2901.

Informamos que o mesmo foi aceito para publicação, devendo ser impresso no fascículo 11 do Volume 28 da Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia.

Atenciosamente,

Jurandyr Moreira de Andrade
Editor Científico da RBGO

**Federação Brasileira das
Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**

Editoria Executiva - RBGO
Av. Bandeirantes, 3900 - 8º andar
Ribeirão Preto - SP - CEP: 14049-900
Tel.: (16) 602-2803 Fax.: (16) 633-0946

FEBRASGO

Secretaria Executiva
Av. das Américas, 8446 sala 711
Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22793-081
Tel.: (21) 2487-6336 Fax.: (21) 2429-5133



O Vírus da Imunodeficiência Humana, os Anti-Retrovirais e a Contracepção

HIV, Antiretrovirals and Contraception

Eliana Amaral

Marco Aurélio Martino Viscola

Luis Bahamondes

Resumo: Há controvérsia sobre a associação entre o uso de contraceptivos hormonais e o risco de adquirir o vírus da imunodeficiência humana (HIV), e pouco se sabe sobre os efeitos da contracepção hormonal em mulheres infectadas [efeitos colaterais, distúrbios menstruais, progressão da doença, interações com terapias anti-retrovirais (TARV)]. O objetivo deste artigo foi revisar os dados disponíveis quanto à vulnerabilidade ao HIV e à sua transmissibilidade na vigência do uso de contraceptivos hormonais e as consequências potenciais do uso desses contraceptivos por mulheres HIV-positivas sob TARV, com ênfase nas interações medicamentosas. Concluiu-se que ainda não é possível elaborar recomendações baseadas em evidências sobre a contracepção hormonal em mulheres portadoras do HIV sob TARV. Assim, os infectologistas e os ginecologistas devem estar atentos às interações potenciais que possam representar aumento de efeitos adversos, individualizando a orientação sobre os esteróides contraceptivos, suas doses e vias de administração de acordo com a TARV em uso.

Palavras-chaves: HIV, anti-retroviral, contracepção, contraceptivo hormonal, AIDS

Abstract: There is much controversy regarding the association between the use of hormonal contraceptives and the risk of acquiring HIV, and little is known about the effects of hormonal contraception on HIV-infected women (adverse events, menstrual disorders, disease progression, antiretroviral (ARV) therapy interactions). The aim of this manuscript was to review available data regarding HIV vulnerability and transmission associated with hormonal contraceptives and the use of these contraceptives by women on antiretroviral therapy, with emphasis on drug interactions. In conclusion, it is not possible to offer evidence-based recommendations for the use of hormonal contraceptives among HIV-infected women under ARV therapy. Infectious disease specialists and gynecologists providing care should be cautious about potential drug interaction leading to increase on adverse events, individualizing contraceptive drugs, route and dosage according to ARVs under use.

Keywords: HIV, antiretroviral, contraception, hormonal contraceptive, AIDS

Revisão

Introdução:

Métodos seguros de prevenção de gravidez são muito importantes para mulheres soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou sob risco de infecção pelo vírus, mas há pouca informação disponível para avaliar os riscos potenciais da contracepção hormonal nessas mulheres¹. Há, ainda, a preocupação de que a gravidez e os contraceptivos possam afetar a vulnerabilidade ao HIV e, com relação a mulheres HIV-positivas, a transmissibilidade e a progressão da doença².

Os possíveis mecanismos biológicos pelos quais a contracepção hormonal facilitaria a transmissão do HIV incluem: 1) aumento da ectopia cervical causada pelo uso de contraceptivos orais; 2) aumento da infecção cervical por clamídia (e purulência associada); 3) mudança imunológica humoral e mediada por células, associadas ao uso de esteróides exógenos; 4) influência direta de hormônios sexuais na virulência do HIV; 5) adelgaçamento do epitélio vaginal e sangramento uterino anormal associados ao uso de progestógenos injetáveis³.

Risco de infecção e contracepção hormonal:

De um conjunto de estudos com animais, epidemiológicos e de intervenção emergem possíveis mecanismos pelos quais os hormônios podem afetar a aquisição do HIV⁴. Altos níveis de progesterona (PRG) ou a administração de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) mesmo em baixas doses levam ao adelgaçamento epitelial em macacos, mas o AMPD não causa adelgaçamento clinicamente significativo em mulheres⁵. Não se confirmou se a fase lútea é um momento de risco aumentado de aquisição do HIV⁴.

Estudos em populações de alto risco, como trabalhadoras do sexo, que têm múltiplos parceiros e podem ser expostas a múltiplas variantes do HIV, indicam que haveria um risco aumentado de infecção com o uso de contraceptivos hormonais⁶.

Entretanto, é possível que, para outros grupos de risco, como mulheres monogâmicas, o uso de contraceptivos hormonais não altere significativamente o risco de aquisição do HIV⁶. Um estudo prospectivo, por exemplo, concluiu que o uso de contracepção hormonal não estava associado com a aquisição do HIV após ajuste de fatores de confusão⁷. Pode ser que a medida da exposição ao contraceptivo e do elo temporal entre a contracepção e a infecção pelo HIV, ao variar entre os diversos estudos, expliquem as diferenças e as conclusões opostas observadas. Os resultados distintos podem, também, refletir diferenças reais entre os grupos estudados⁶.

Além disso, há carência de dados sobre a interação entre contracepção hormonal e HIV em subgrupos específicos, particularmente em adolescentes, que parecem ser muito vulneráveis à infecção. Também falta informação sobre o risco de aquisição do HIV entre usuárias de outros métodos contraceptivos [implantes, dispositivos intra-uterinos (DIU), emplastos, métodos de barreira além do preservativo].

Como não há consenso sobre o efeito da contracepção hormonal e o risco de a mulher adquirir infecção por HIV, a recomendação atual após o encontro internacional sobre contracepção hormonal e HIV, coordenado pela OMS, não restringe o uso de contraceptivos orais e de AMPD⁸.

A contracepção hormonal em mulheres infectadas pelo HIV:

Também nos interessa compreender a influência da contracepção hormonal em mulheres infectadas pelo HIV, incluindo efeitos colaterais, distúrbios menstruais,

progressão da doença e interações com terapias anti-retrovirais (TARV). Essas dúvidas são particularmente importantes no Brasil, onde há acesso universal à TARV disponibilizada pelo serviço público desde 1991.

Em linhas gerais, a TARV é composta por combinações de fármacos pertencentes à classe dos inibidores da transcriptase reversa, que compreendem os análogos nucleosídicos (zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina e abacavir), os análogos não-nucleosídicos (efavirenz, nevirapina e delavirdina) e o análogo nucleotídico tenofovir; à classe dos inibidores de protease (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) ou à classe dos inibidores de fusão (enfuvirtida).

Com exceção da gravidez, a terapia inicial sempre deve incluir três drogas: dois inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não-nucleosídico (ITRNN) ou a um inibidor de protease (IP)⁹.

A eficácia dos anti-retrovirais (ARV) depende de sua combinação, e o esquema composto por zidovudina, lamivudina e efavirenz é superior a outros como terapia inicial e tem sido adotado como primeira opção¹⁰.

Embora o uso da TARV pela mulher e pelo recém-nascido, a cesariana eletiva e a não-amamentação materna tenham contribuído para uma diminuição acentuada da transmissão vertical do HIV¹¹, a mulher HIV-positiva que usa ARVs e não deseja engravidar precisa ter disponíveis métodos seguros de contracepção.

Sabe-se que o uso consistente do preservativo masculino reduz a incidência da infecção pelo HIV em 80%¹², mas a taxa de falha na prevenção de gravidez é de 15% no primeiro ano de uso. Essa taxa atinge 21% com o preservativo feminino¹³. Torna-se necessária, portanto, a associação de um contraceptivo cuja taxa de falha em uso típico seja baixa.

A contracepção hormonal em mulheres HIV-positivas está associada a um risco aumentado de cervicite e infecção cervical por clamídia e, como essas infecções aumentam a eliminação do HIV nas secreções cervicais, essas mulheres estão sob risco aumentado de transmitir o HIV aos parceiros sexuais¹⁴. Além disso, as infecções sexualmente transmissíveis aumentam a carga viral (CV) plasmática do HIV, o que poderia causar um curso mais rápido da doença relacionada ao vírus¹⁴.

Os anticoncepcionais hormonais estão entre os contraceptivos mais eficazes e não interferem na resposta imunológica (avaliada pela contagem de células CD4⁺) e virológica (avaliada pela CV) à TARV¹⁵, mas, por compartilhar vias metabólicas com os ARVs, há dúvidas quanto à possível interação medicamentosa.

O AMPD, usado por grande proporção de mulheres, torna-se especialmente importante como alvo de investigação de potencial interação com a TARV¹⁶.

O progestógeno levonorgestrel (LNG), administrado através do sistema intra-uterino liberador (SIU-LNG), mostrou-se seguro num pequeno grupo de mulheres infectadas pelo HIV. Não houve aumento da eliminação vaginal do HIV e houve redução da perda sangüínea com aumento dos níveis de hemoglobina¹⁷.

Interações entre hormônios contraceptivos e ARVs:

As interações medicamentosas podem ser farmacocinéticas (alterações da absorção, distribuição ou eliminação de um fármaco por outro) ou farmacodinâmicas (p. ex., interações nos receptores dos fármacos) e o resultado da interação farmacocinética pode ser aumento ou redução da concentração do fármaco no local de ação¹⁸.

A biotransformação, uma das etapas da farmacocinética, é afetada por polimorfismos, uso concomitante de outras drogas, exposição a poluentes ambientais e

substâncias químicas industriais, doença, estado clínico e idade. Embora as interações farmacocinéticas possam causar alterações na absorção, na ligação à proteína e na excreção urinária, o efeito na biotransformação costuma ser o mais acentuado¹⁹.

A superfamília de enzimas do citocromo P450 é a principal responsável pelas reações de biotransformação de fármacos. Entre essas enzimas, a CYP3A4 e a CYP3A5 são as mais abundantemente expressas no fígado e no trato gastrointestinal humanos e são responsáveis pelo metabolismo de mais de 120 drogas diferentes, como acetaminofeno, codeína, diazepam, eritromicina, lidocaína e lovastatina²⁰.

A exposição a certos fármacos e poluentes ambientais associa-se a aumento da síntese da proteína do citocromo P450, e essa indução enzimática determina maior velocidade de biotransformação e reduções correspondentes na disponibilidade do fármaco original¹⁹.

A indução enzimática também pode associar-se ao aumento da toxicidade no caso de fármacos metabolizados em formas reacionais. Em alguns casos, determinado composto pode induzir a biotransformação de outros e o seu próprio metabolismo. A inibição enzimática, por sua vez, resulta em níveis elevados do fármaco original, efeitos farmacológicos prolongados e maior incidência de toxicidade da droga¹⁹.

Exemplo de interação medicamentosa é a indução potente de CYP3A4 intestinal e hepática pela rifamicina, que determina aumentos significativos na depuração de corticosteróides, diazepam, anticoncepcionais orais, etc¹⁹.

Ainda, as diferenças genéticas (polimorfismo genético) na capacidade das pessoas de metabolizar um fármaco através de determinada via são as responsáveis pelas grandes diferenças interindividuais na biotransformação observada numa população. As diferenças fenotípicas na quantidade da droga excretada através de uma via polimorficamente controlada levam à classificação dos indivíduos em metabolizadores rápidos ou lentos¹⁹.

Assim como os IPs, todos os ITRNNs são metabolizados pelo sistema enzimático do citocromo P450, o que os torna propensos a interações medicamentosas clinicamente significativas²⁰.

O etinilestradiol (EE), principal componente estrogênico dos contraceptivos orais combinados (COC), é metabolizado por hidroxilação mediada por CYP3A e submete-se à conjugação com ácido glicurônico e sulfato²¹. O acetato de medroxiprogesterona (AMP) também é metabolizado pelo citocromo P450 — CYP3A4²².

Sabe-se que o ritonavir (RTV) reduz a concentração plasmática do EE através do aumento da depuração por indução enzimática, o que sugere o uso de métodos anticoncepcionais alternativos quando o RTV estiver sendo administrado com o EE²³.

A nevirapina (NVP) interfere na farmacocinética do EE e da noretisterona (NET) reduzindo a área sob a curva da concentração plasmática de ambas as drogas. Sugeriu-se que os contraceptivos orais não deveriam ser o método primário de contracepção das mulheres tratadas com NVP²⁴.

Não há dados específicos sobre interações entre a contracepção de emergência com LNG, usado oralmente no caso de falha do preservativo, e outras drogas²⁵.

A contracepção oral, por sua vez, não altera a farmacocinética do saquinavir (SQV) em mulheres²⁶.

Além desses estudos farmacocinéticos, pouco se sabe sobre as interações medicamentosas envolvidas entre contraceptivos hormonais e ARVs. Os dados disponíveis limitam-se àqueles obtidos pela indústria farmacêutica durante o processo de aprovação das drogas²⁷.

Poucos dados de estudos nem sempre publicados sugerem que a farmacocinética de uma dose única de COC pode ser alterada de forma diversa segundo as várias TARVs

com direções opostas dentro da mesma categoria de drogas. Os caros estudos de farmacocinética não acompanham o rápido avanço da TARV e suas variadas combinações.

Os critérios de elegibilidade médica para o uso de contraceptivos da Organização Mundial de Saúde (OMS) resumem dados pouco conclusivos dos efeitos dos ARVs sobre os níveis de esteróides contraceptivos e destes sobre os níveis de ARVs (Tabela 1).

Conclusões:

Não é possível, baseando-se em evidências, elaborar recomendações para a contracepção hormonal de mulheres portadoras do HIV sob TARV. Os infectologistas e os ginecologistas que dão assistência a essas mulheres devem estar atentos às interações potenciais que possam representar aumento de efeitos adversos, individualizando a orientação sobre os esteróides contraceptivos, suas doses e vias de administração, de acordo com a TARV em uso.

Referências Bibliográficas:

1. Baeten JM, Lavreys L, Sagar M, Kreiss JK, Richardson BA, Chohan B et al. Effect of contraceptive methods on natural history of HIV: Studies from the Mombasa cohort. JAIDS. 2005;38(S1):18-20.
2. Allen S. Why is fertility an issue for HIV-infected and at-risk women? JAIDS. 2005;38(S1):1-3.
3. Morrison CS, Richardson BA, Celentano BB, Chipato T, Mmiro F, Mugerwa R et al. Prospective clinical trials designed to assess the use of hormonal contraceptives and risk of HIV acquisition. JAIDS. 2005;38(S1):17-8.

4. Mauck C. Overview of why hormones may be an issue. JAIDS. 2005;38(S1):11-2.
5. Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L, Marchi NM, Castro S, Díaz J et al. The effect upon the human vaginal histology of the long-term use of the injectable contraceptive Depo-Provera®. Contraception. 2000;62:23-7.
6. Martin Jr HL, Richardson BA, Maandaliya K, Achola JO, Overbaugh J, Kreiss JK. The early work on hormonal contraceptive use and HIV acquisition. JAIDS. 2005;38(S1):12-4.
7. Kiddugavu M, Makumbi F, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo NK, wabwire-Mangen F et al. Hormonal contraceptive use and HIV-infection in a population-based cohort in Rakai, Uganda. AIDS. 2003;17(2):233-40.
8. World Health Organization. Hormonal Contraception and HIV: Science and Policy Africa Regional Meeting. Nairobi 19-21 September, 2005.
9. Brasil. Ministério de Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília, DF, 2006. 85p.
10. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. NEJM. 2003;349(24):2293-303.
11. Brasil. Ministério de Saúde. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes. Brasília, DF, 2004. 81p.
12. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006.

13. World Health Organization. Improving access to quality care in family planning Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3.ed. Geneva: WHO, 2004.
14. Lavreys L, Chohan V, Overbaugh J, Hassan W, McClelland RS, Kreiss J et al. Hormonal contraception and risk of cervical infections among HIV-1-seropositive Kenyan women. AIDS. 2004;18(16):2179-84.
15. Chu JH, Gange SJ, Anastos K, Minkoff H, Cejtin H, Bacon M et al. Hormonal contraceptive use and the effectiveness of highly active antiretroviral therapy. Am J Epidemiol. 2005;161(9):881-90.
16. Clark RA, Theall KP. Trends and correlates of hormonal contraception use among HIV-infected women. JAIDS. 2004;36(4):986-8.
17. Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women — effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV. Hum Reprod. 2006;21(11):2857-61.
18. Nies AS, Spielberg SP. Princípios da Terapêutica. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9.ed.: The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996. p.31-44.
19. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Farmacocinética — A dinâmica da absorção, distribuição e eliminação dos fármacos. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9.ed.: The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996. p.3-20.
20. Smith PF, Dicenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2001;40(12):893-905.

21. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet*. 2002;360:1155-62.
22. Kobayashi K, Mimura N, Fujii H, Minami H, Sasaki Y, Shimada N et al. Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clin Cancer Res*. 2000;6:3297-303.
23. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:111-6.
24. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M. et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinylestradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *JAIDS*. 2002;29(5):471-7.
25. Heard I. Data from the French cohort studies and framing the French contraceptive guidelines. *JAIDS*. 2005;38(S1):29-31.
26. Fröhlich M, Burhenne J, Martin-Facklam M, Weiss J, Wolff M, Strowitzki T et al. Oral contraception does not alter single dose saquinavir pharmacokinetics in women. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:244-52.
27. Catanzaro LM, Morse GD. Data from clinical trials. *JAIDS*. 2005;38(S1):26-9.

Tabela 1. Interações farmacocinéticas entre contraceptivos orais combinados e anti-retrovirais¹³

ARV	Níveis de esteróides contraceptivos	Níveis de ARVs
Inibidores de protease		
Nelfinavir	↓	Sem dados
Ritonavir	↓	Sem dados
Lopinavir/ritonavir	↓	Sem dados
Atazanavir	↑	Sem dados
Amprenavir	↑	↓
Indinavir	↑	Sem dados
Saquinavir	Sem dados	Sem alterações
Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos		
Nevirapina	↓	Sem alterações
Efavirenz	↑	Sem alterações
Delavirdina	?	Sem dados

3.2. Artigo 2

Pharmacokinetic Interactions between Depot-Medroxyprogesterone Acetate and Antiretroviral Therapy

Kavita Nanda

Eliana Amaral

Melissa Hays

Marco A.M. Viscola

Neha Mehta

Luis Bahamondes

Capsule: Pharmacokinetics of depot-medroxyprogesterone acetate were similar among HIV-infected women using an antiretroviral regimen containing zidovudine, lamivudine, and efavirenz and non-users of antiretroviral therapy.

Structured Abstract

Objective: To evaluate the effect of an antiretroviral therapy (ARV) regimen containing zidovudine (AZT), lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) on the pharmacokinetics of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA).

Design: Open-label, non-randomized clinical trial.

Setting: University-hospital clinic.

Patient(s): Thirty HIV-infected women; 15 using ARV therapy (AZT, 3TC, and EFV) and 15 non-users of ARV therapy, followed biweekly for 12 weeks.

Interventions: Single intramuscular injection of 150 mg of DMPA for both groups.

Main Outcome Measure(s): Pharmacokinetic parameters of DMPA by liquid chromatography with mass spectrometry, and ovulation by serum progesterone.

Results: Maximum serum concentrations of DMPA were reached at 14 days after injection. The area under the curve was similar in both groups, as was the minimum concentration, half-life, and clearance. Only one woman, not using ARV therapy, ovulated at 11 weeks after DMPA.

Conclusion(s): Pharmacokinetics of DMPA were similar in HIV-infected women, regardless of ARV therapy use, suggesting that triple therapy with AZT, 3TC, and EFV is not likely to interfere with the contraceptive effectiveness of DMPA.

Key words: Depot medroxyprogesterone acetate, contraception, HIV, antiretroviral therapy, pharmacokinetics.

Introduction

Hormonal contraceptive methods are among the most effective and widely used options to prevent pregnancy, but data about their use by HIV-infected women are scarce. Concerns remain about hormonal contraceptive use among HIV-infected women who use ARV therapies due to potential pharmacokinetic (PK) drug interactions, especially with regard to liver metabolism. The liver's cytochrome P-450 (CYP) enzymes, especially CYP 3A4, are involved in the metabolism of many drugs, including both contraceptive steroids and ARVs¹.

HIV-infected women requiring treatment generally use combination ARV therapy. Initial therapy includes three drugs: two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors and one non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor or protease inhibitor^{2,3}. One recommended starting regimen, that is used widely worldwide, includes zidovudine (AZT), lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV)³. Individual ARVs act differently in terms of liver metabolism. Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitor (NtRTIs) generally do not affect hepatic enzyme activity and have limited drug interactions^{4,5}. In contrast, protease inhibitors (PIs) and non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) are metabolized by CYP3A4 and can also inhibit or induce this enzyme, resulting in increases or decreases in the concentration of concomitantly administered drugs⁴.

Drug interactions between ARVs and hormonal contraceptive methods could lead to a reduction of contraceptive or ARV efficacy, or an increase in adverse events. Two published studies have included data on the effect of ARVs on combined oral contraceptive (COC) PK. Both studies were small, non-randomized, open-label, and evaluated only a single dose of a COC. In one study, oral ritonavir resulted in statistically significant decreases in

ethinyl estradiol levels from a single dose of a contraceptive pill⁶. In another study, oral nevirapine significantly reduced both ethinyl estradiol and norethindrone levels⁷. No studies have evaluated clinical outcomes such as pregnancy, though one study did not find evidence that use of hormonal contraceptives strongly affected responses to HAART⁸.

Because of concerns regarding the effectiveness of COC in HIV-infected women using ARVs, many such women are counseled to use alternate methods of contraception, including injectable contraceptive methods⁴. In a recent report from West Africa, depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) was the method used by 65% of 740 HIV-infected women using AZT/3TC/EFV therapy⁹. Studies have shown effects on the PK of oral, but not intravenous MPA with aminoglutethimide and other drugs that affect hepatic enzyme activity^{10,11} and in clinical practice, DMPA is often given every 10 weeks to women using liver enzyme-inducers^{12,13}.

The primary objective of this study was to evaluate the effect of a common ARV regimen (zidovudine plus lamivudine, with efavirenz) on the PK of DMPA. Secondary objectives were to evaluate the effects of ARVs on bleeding patterns in users of DMPA, and to determine whether potential PK interactions between selected ARVs and DMPA affected the suppression of ovulation.

Materials and Methods

This was an open-label, non-randomized PK study of two groups of HIV-infected reproductive-age women (users of an ARV regimen containing AZT, 3TC and EFV, and non-users of ARV therapy), followed biweekly for 12 weeks. We conducted this study at the Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil. The Institutional Review Boards at UNICAMP

(CEP) and in Brazil (CONEP) and Family Health International approved the protocol before implementation. All women provided written informed consent before entering the study.

Eligible women were age 19-40 years, HIV-infected, with regular menstrual cycles, with uterus and at least one intact ovary, with a body mass index (BMI; kg/m²) of 18-30, and not recently pregnant or breast-feeding. They had to agree to use DMPA for contraception for the duration of the study, and no other hormonal methods. Additionally, women in the ARV group were required to have been using ARV therapy (AZT/3TC + EFV) for a minimum of 30 days and expecting to continue using this treatment for the duration of study participation, and to be abstinent or use a barrier method of contraception during the study. We excluded women with medical contraindications to DMPA, other known hematological, hepatic, lipid or carbohydrate abnormalities, other hormonal therapies within 30 days of study entry, acute infection or other opportunistic diseases requiring therapy within 14 days before study entry, active drug or alcohol use, methadone maintenance treatment that started less than 60 days before study entry, or any use of liver-enzyme inducers. Furthermore, women in the ARV group could not have chronic diarrhea, malabsorption or inability to maintain an adequate oral intake or be non-adherent to ARV therapy. Women who were currently using DMPA for contraception were eligible if they were between 12-14 weeks of their last injection.

We administered 150 mg of DMPA (150 mg/1 mL Depo-Provera®, Pfizer, São Paulo, Brazil) intramuscularly to each eligible and enrolled participant. We followed participants at 2-week visit intervals (\pm 3 days) through 12 weeks. At each visit we asked participants about adverse events, bleeding patterns, ARV adherence (if appropriate), and concomitant medications. We obtained blood samples for determination of plasma

concentration of MPA before administration of the DMPA (admission), and plasma concentration of MPA and serum concentration of progesterone at each subsequent visit. We also obtained baseline viral load and CD4⁺ counts.

Laboratory assays

Laboratory specimens were batched and assayed at the end of the study. Specimens for medroxyprogesterone (MPA) analysis were initially frozen at -20°C after collection, transported to the reference laboratory (Serviço de Farmacocinética, Departamento de Patologia e Farmacocinética, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil), and then frozen at -70°C until analysis.

The laboratory analyzed MPA plasma concentrations using a validated method of high performance liquid chromatography in conjunction with tandem mass spectrometry (HPLC-MS). Laboratory procedures followed Good Practices in Bioavailability/Bioequivalence of Medicines approved by the Brazilian National Authority on Sanitary Surveillance. The standards of MPA used were USP (Rockville, MD, USA) and MPA-D3 from the National Institute for Public Health and Environment (Bilthoven, Netherlands). Biological specificity of the method was assessed by processing independent plasma samples and blank samples obtained from men (to avoid previous use of DMPA). The lower limit of detection was 0.05 ng/mL. Sample concentrations were automatically calculated by the instrument software through calibration curves built based on extracted plasma samples at different levels of concentration. Calibration curves were accepted if the mean values of all three quality control (QC) pools were within acceptance limits ($\pm 15\%$ of the target value), four of six (67%) QC results met these criteria, and the correlation coefficient was equal or greater than 0.98. The observed coefficient of variation (CV) was $< 5\%$.

We measured serum progesterone in duplicate using commercial kits of Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) with a measurement range of 0.2ng/mL to 35.17ng/mL and within- and between-run CVs of 9.5% and 2.85%, respectively.

Statistical analysis

The sample size of 15 per arm was estimated based on the following assumptions: a null hypothesis of zero difference between logarithmically-transformed (log) areas under the curve (AUCs) through 84 days between the two groups; a between-participants coefficient of variation (CV) of DMPA log-AUC of 20%; a one-sided alpha of 0.05. These assumptions gave us 80% power to detect any difference in the log-AUC (0-84days) of DMPA.

We analyzed individual participant concentration-time profiles using standard noncompartmental techniques available in STATA (STATA 8.1, Stata Corporation, College Station, Texas) to yield estimates of participants' DMPA PK parameters: AUC (0-84 days), C_{max} , C_{min} , half-life ($t_{1/2}$), T_{max} , and elimination rate (KEQ). The AUC (0-84) was computed using the trapezoidal rule. To establish bioequivalence, we calculated the (ARV group)/(non-ARV group) ratio of the mean of the log transformed AUC and the 90% confidence interval (CI) about the ratio. Bioequivalence was established if the 90% CI of the geometric mean ratio of AUC and C_{max} between the test and reference falls within 80-125%¹⁴.

We also did a sensitivity analysis controlling for new vs. continuing user of DMPA using a stratified exact Wilcoxon rank sum test (StatExact, Cytel Studio, version 7.0.0, Cytel Software Corporation). Secondly, we calculated bioequivalence ratios for C_{max} and C_{min} . We also compared the proportion of participants whose progesterone

level was greater than 3 ng/mL at any time point between the ARV arm and the control arm using Fisher's exact test. Safety data were summarized descriptively.

Results

Of 333 HIV-infected women screened, we included 33 who met eligibility criteria (16 ARV users and 17 non-users, Figure 1). The most common reasons for not being eligible were using another ARV regimen and age > 40 years. From these 33 enrolled women, two were discontinued from the study based on pre-specified criteria. One woman in the ARV group was not using the ARV therapy regimen of interest, and one woman in the control group was using a prohibited medication. One additional woman in the control group needed to start ARV therapy part way through the study so she was excluded from the pre-specified analysis population for the PK analysis, but included in the intent-to-treat population for other analyses. We calculated PK parameters on 15 women in each group.

Four women in the ARV group and three women in the non-ARV group had previously used DMPA. Most women in both groups were aged 30-39 years, married or living with a partner, and had attended school for less than 12 years (Table 1). Most were white and had previously been pregnant. BMI (kg/m^2) was similar for both groups.

HIV-1 viral load was below the detection limit in 11/15 and 2/16 of the women in the ARV and non-ARV groups, respectively, and the mean HIV viral load (copies/mL) was substantially higher in the non-ARV group (Table 2). The CD4^+ counts (cells/mm^3) were similar.

Mean plasma MPA concentrations following the administration of a single dose of DMPA were similar (Figure 2). The mean AUC for the first 12 weeks after DMPA administration was 101.9 (30.2) in the ARV group and 99.1 (21.6) in the non-ARV group with

a ratio of 1.01(95% CI 0.85, 1.20) (Table 3). Mean maximum concentrations (C_{\max}) were 2.6 and 2.5, respectively (Ratio 1.01, 95% CI 0.84, 1.22). Maximum levels of MPA were reached at a median of 14 days after the injection in both groups and levels were sustained at or above 0.02 ng/mL throughout the 84 days. The time to maximum concentration (T_{\max} , days), half-life ($t_{1/2}$, days), and clearance (mL/hours) were also similar in users and non-users of ARV therapy. Minimum concentrations (C_{\min} , ng/mL) were slightly higher in the ARV group.

Two women in the ARV group were found to have repeatedly slightly elevated MPA concentrations at baseline despite reporting never using DMPA. When we analyzed the data excluding these women, results were unchanged.

Only one woman (in the non-ARV group) had a repeatedly elevated serum progesterone level greater of 7.9 ng/mL at 12 weeks post-DMPA injection, compatible with ovulation. Her DMPA level at that visit was 0.02 ng/mL.

Side effects related to DMPA use were similar, with weight gain and mood changes reported most frequently. No participants withdrew from the study due to adverse events, and there were no serious adverse events reported.

At baseline, all DMPA users were amenorrheic, and non-DMPA users had regular menstrual cycles and were between one and 7 days since their last menses began. During follow-up, the number of bleeding/spotting episodes, average amount of bleeding, and length of longest episode of bleeding were similar in both groups.

Discussion

The use of combination ARV therapy with AZT, 3TC, and EFV by HIV-infected women did not affect the PK of DMPA in this study. Thus, it is likely that this common

combination ARV regimen would not decrease DMPA's contraceptive effectiveness. Additionally, DMPA-related side effects were not increased.

These results have important implications. HIV-infected women need safe and effective reversible contraceptives to retain all possible reproductive options in an era of increased survival and reduced mortality, compatible with a chronic disease¹⁵. A large proportion of women are infected while 15-24 years of age, with many reproductive years ahead of them. Use of contraceptive methods by HIV-infected women using ARV therapy is thus becoming more common⁹. In addition, use of highly effective contraception by HIV-infected women not desiring pregnancy is an important strategy for prevention of mother-to-child transmitted HIV infections¹⁶.

Strengths of our study include the prospective design, use of a triple ARV therapy that is used widely worldwide, frequent assays, and use of high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for DMPA analysis. Our results are in agreement with a recently published study in a US population, which found no significant changes in MPA levels among 54 women using ARV regimens that included nevirapine, efavirenz or the protease inhibitor nelfinavir compared with those in women using other ARV regimens or no ARVs¹⁷.

Although our study was not randomized due to ethical considerations, the groups were comparable at baseline in terms of other characteristics that could affect DMPA metabolism. A limitation of this study is that it was not designed to look at the effect of DMPA on ARV metabolism, effectiveness, or safety.

We observed a rise in MPA concentration from injection to day 14, with a peak observed at day 14 and declining levels up to 84 days. In a previous study of DMPA, in which assays were done more frequently, and using radioimmunoassay (RIA), MPA levels peaked within 24 hours after injection and then plateaued for two to three months with a

decline during the fourth and fifth months¹⁸. However, another study of Thai women showed results similar to ours with peak levels seen at the 7th day after the injection, with a fall at 11 weeks¹⁹. We did not measure levels before 14 days, so the peak may have occurred earlier. These discrepancies could also be due to decreased specificity of RIA due to measurement of MPA metabolites or conjugates. In one study, levels of MPA obtained by gas chromatography-mass spectrometry after oral administration of 100 or 200 mg of MPA were 16-29% lower than those obtained by RIA²⁰.

At 84 days post-injection, plasma MPA levels were similar in both groups. Because women were allowed to continue with repeat injection of DMPA, we did not measure MPA levels beyond 84 days; thus, we cannot confirm if re-injection of DMPA could be delayed as much as two weeks, as suggested for women not on liver-enzyme inducing medication²¹.

Our results were not unexpected because with intramuscular administration of DMPA, clearance of MPA is approximately equal to the rate of hepatic blood flow. Thus, it is unlikely that drugs that induce hepatic enzymes would significantly affect the PK of DMPA^{12,22,23}. Although our values of the clearance were lower than described²², this could be due to different assay methodology.

In conclusion, the use of DMPA in women taking an ARV regimen containing AZT/3TC and EFV appears safe, and plasma concentrations of this highly effective injectable contraceptive method are not affected. Although we did not evaluate interactions with other ARV regimens, DMPA metabolism would likely be similarly unaffected, because of the high dose and maximized liver metabolism.

Acknowledgments

MPA assays were done at Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, with collaboration of Eduardo Werneck Barroso, Milton Ferreira Filho, Marlice Marques Sipoli, and Leticia Lignani. We also appreciate the dedication of Marina Villarroel, RN, who helped screen and follow the participants. We appreciated the invaluable advice of Angela Kashuba, PharmD.

References

1. Kobayashi K, Mimura N, Fujii H *et al.* Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clin Cancer Res* 2000; 6:3297-303.
2. Brasil Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília, DF: 2006.
3. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. [monograph on the Internet]. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; October 2006. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (accessed November 2006).
4. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: guidelines for a public health approach [monograph on the Internet]. Geneva: World Health Organization; April 2002. Available from: http://www.who.int/hiv/topics/arv/scaling_exe_summary.pdf (accessed November 2006).
5. Gilead Sciences. Tenofovir Prescribing Information. San Francisco: Gilead Sciences, Inc; 2006. Available from: http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf (accessed November 2006).

6. Ouellet D, Hsu A, Qian J et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:111-6.
7. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS* 2002; 29:471-7.
8. Chu JH, Gange SJ, Anastos K *et al.* Hormonal contraceptive use and the effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol* 2005; 161(9):881-90.
9. Danel C, Moh R, Anzian A et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:29-35.
10. Halpenny O, Bye A, Cranny A, Feely J, Daly PA. Influence of aminoglutethimide on plasma levels of medroxyprogesterone acetate. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1990; 7:241-7.
11. Lundgren S, Lonning PE, Aakvaag A, Kvinnsland S. Influence of aminoglutethimide on the metabolism of medroxyprogesterone acetate and megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 27:101-5.
12. De Souza A, Brechin S, Penney G. The members' enquiry service: frequently asked questions. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30:190-1.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. #70-Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults [monograph on the Internet]. Edinburgh: Royal College of Physicians; 2003. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/70/index.html> (accessed November 2006).

14. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products--General Considerations [monograph on the Internet]. Rockville, MD: Office of Training and Communications, Division of Communications Management, Drug Information Branch, HFD-210, 20857; 2003. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5356fnl.pdf> (accessed November 2006).
15. Da Silveira Rossi A, Fonsechi-Carvasan GA, Makuch MY, Amaral E, Bahamondes L. Factors associated with reproductive options in HIV-infected women. *Contraception* 2005; 71:45-50.
16. Reynolds HW, Janowitz B, Homan R, Johnson L. The value of contraception to prevent perinatal HIV transmission. *Sex Transm Dis* 2006; 33(6):350-6.
17. Cohn SE, Park J-G, Watts DH et al. Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. *Clin Pharmacol Ther* 2006 Dec 27; [Epub ahead of print]
18. Ortiz A, Hirol M, Stanczyk FZ, Goebelsmann U, Mishell DR. Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:32-8.
19. Shrimanker K, Saxena BN, Fotherby K. A radioimmunoassay for serum medroxyprogesterone acetate. *J Steroid Biochem* 1978; 9:359-63.
20. Karkkainen J, Vesterinen E, Stenman UH, Adlercreutz H, Nieminen U, Widholm O. Comparison of mass spectrometry and radioimmunoassay to measure medroxyprogesterone acetate in patients with endometrial cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26:975-7.

21. Fraser IS, Weisberg E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust* 1981; 1(1 Suppl):3-19.
22. Gupta C, Osterman J, Santen R, Bardin CW. In vivo metabolism of progestins. V. The effect of protocol design on the estimated metabolic clearance rate and volume of distribution of medroxyprogesterone acetate in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:816-20.
23. Pharmacia Limited. Depo-Provera® 150mg/mL Summary of Product Characteristics, 2004, available at <http://emc.medicines.org.uk/>

Table 1. Baseline characteristics

	Antiretroviral group (N=15)	Non-antiretroviral group (N=16)
<i>Age</i>		
<20	1 (7)	1 (6)
20-29	2 (13)	7 (44)
30-39	12 (80)	8 (50)
<i>Marital status</i>		
Married/living with partner	10 (67)	10 (73)
<i>Educational Status</i>		
< 12 years	14 (93)	14 (88)
<i>Parity</i>		
0	1 (7)	2 (13)
1-2	11 (73)	9 (56)
≥ 3	3 (20)	5 (31)
<i>BMI (kg/m²)</i>	23.1 ± 2.6	24.6 ± 3.0
<i>BMI (kg/m²) Range</i>	18-27	19-30

Note: Data are presented as mean±SD or n(%); SD=standard deviation; BMI: Body Mass Index

Table 2. HIV disease status

	Antiretroviral group (N=15)	Non-antiretroviral group (N=16)	p-value
<i>CD4⁺ count (cells/mm³)</i>	614.2(282.2)	488.4(182)	p=0.10 ¹
<i>HIV viral load (copies/mL)</i>	7343.5(13523.7)	20321.9(21978.3)	p<0.001 ²
<i>Undetectable viral load</i>	11(73%)	2(13%)	

Note: Data are presented as mea (SD) or n(%); SD=standard deviation

¹ p-value from an exact Wilcoxon two-sample test

² t-test for groups with unequal variances comparing HIV viral load by group. Participants with undetectable viral load assigned a viral load of 0

Table 3. Pharmacokinetic parameters for DMPA among AZT/3TC/EFV users and non-users

		Antiretroviral group (N=15)	Non-antiretroviral group (N=16)	Bioequivalence ratio (90% CI) ²
$AUC_{(0-84)}^1$ (ng/mL/day)	Mean (SD)	101.89(30.22)	99.14(21.55)	1.01(0.85,1.20)
	Median	95.45	104.13	
	Range	54.05-152.75	57.54-134.36	
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	2.61 (0.99)	2.52 (0.64)	1.01(0.84, 1.22)
	Median	2.19	2.50	
	Range	1.65-5.25	1.59-3.35	
C_{min} (ng/mL)	Mean (SD)	0.16 (0.25)	0.09 (0.16)	1.76(1.63, 1.89)
	Median	0.04	0.02	
	Range	0.00-0.73	0.00-0.49	
T_{max} (days)	Mean (SD)	16 (5)	15 (4)	3
	Median	14	14	
	Range	14-28	14-28	
$t_{1/2}$ (days)	Mean (SD)	26.89 (16.09)	32.44 (24.45)	3
	Median	22.75	27.63	
	Range	11.00-74.31	10.77-115.37	
Clearance (mL/h)	Mean (SD)	798.70 (258.75)	791.90 (210.05)	3
	Median	779.51	714.54	
	Range	487.11-1377	553.77-1293	

¹ Trapezoidal method used to calculate AUC

² Bioequivalence ratio (ARV/non-ARV group) and 90% confidence interval presented. Ratios for AUC and C_{max} ratios are based on log-transformed data; C_{min} is not log-transformed; bioequivalence established if the 90% confidence interval of the geometric mean ratio of AUC and C_{max} between the test and reference fall within 80-125%¹⁴

³ pvalues not calculated as not part of primary bioequivalence analysis

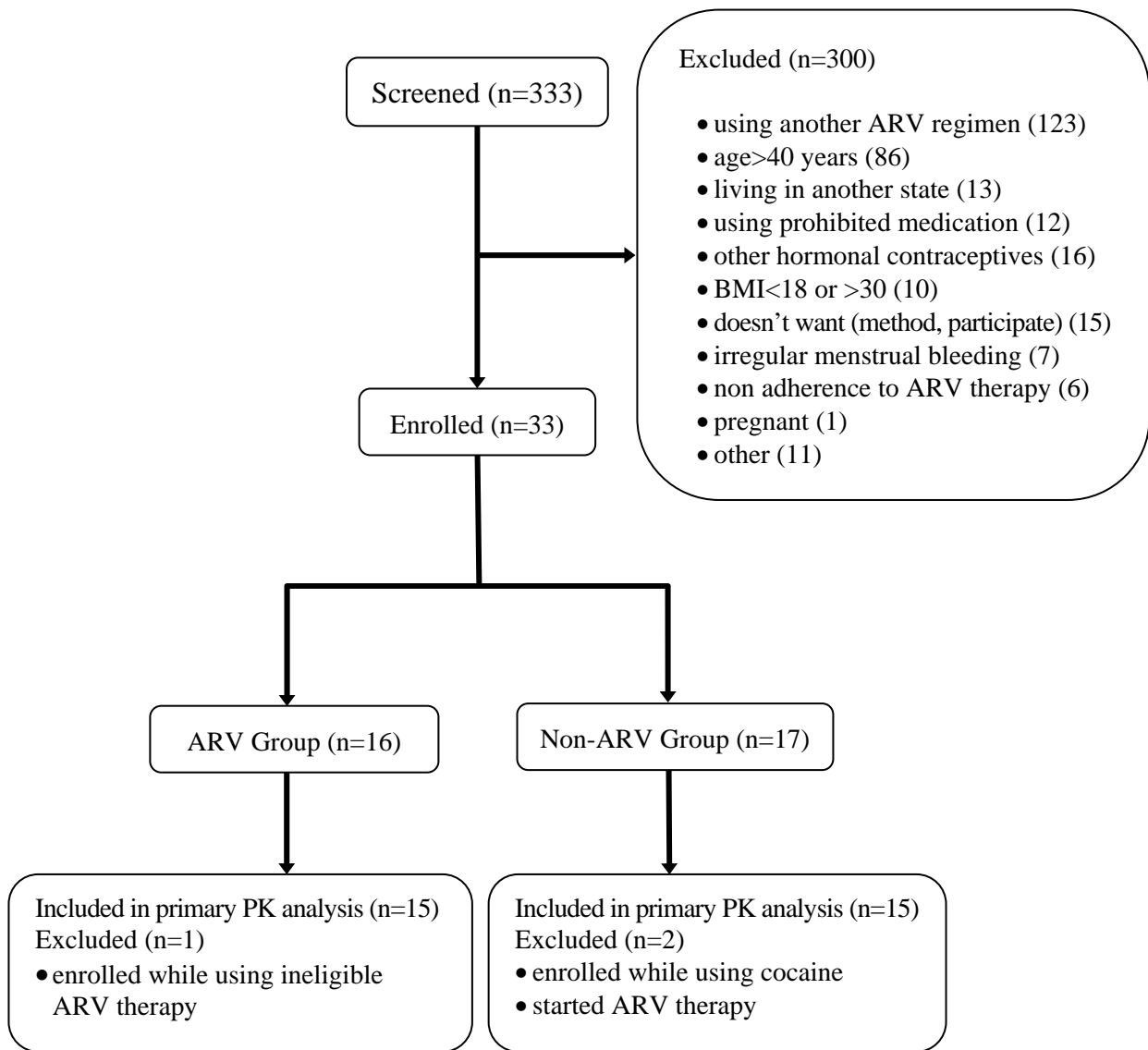


Figure 1. Participant disposition

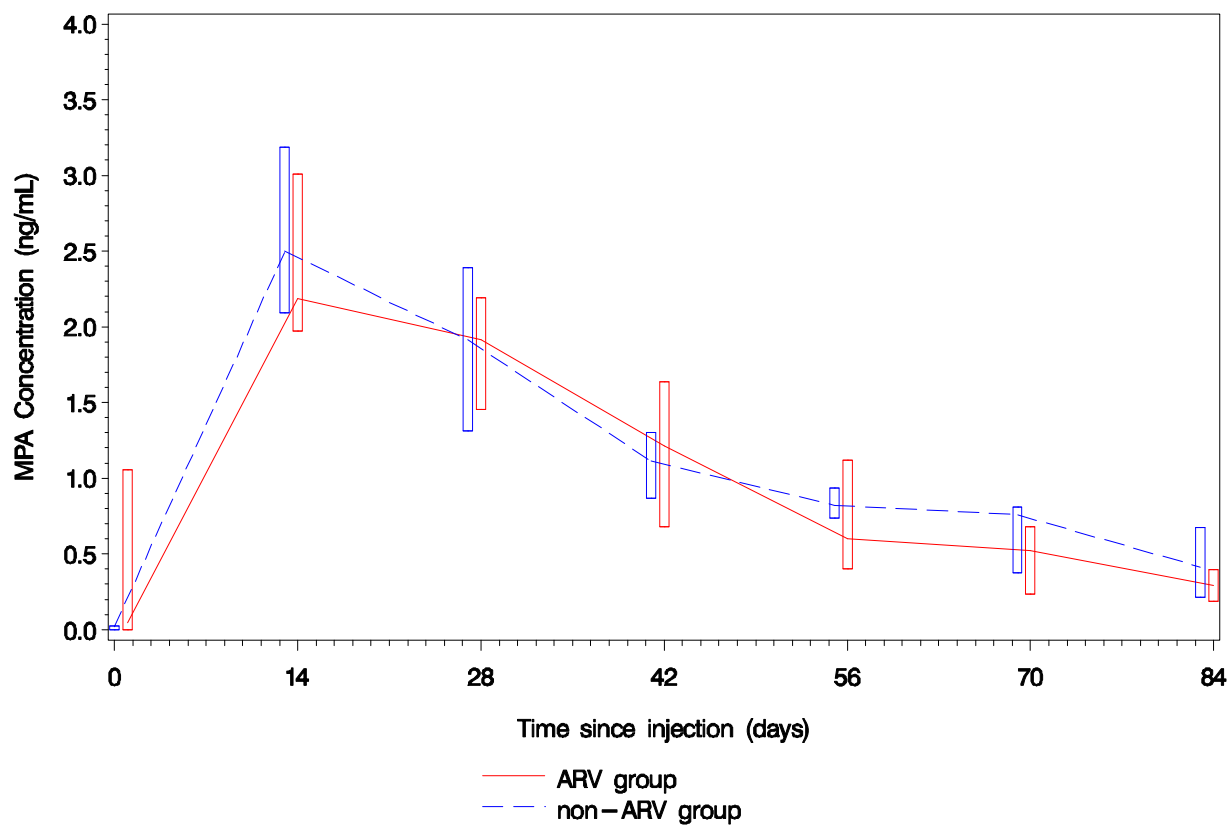


Figure 2. DMPA concentrations through 84 days among AZT/3TC/EFV users and non-ARV using HIV-infected women

4. Discussão

O advento da TARV altamente ativa (HAART) e de técnicas que permitem mensuração da resposta imunológica e virológica ao HIV propiciaram maior e melhor sobrevida das pessoas infectadas (UNAIDS, 2006).

As mulheres constituem grupo de especial interesse porque necessitam de prevenção da transmissão vertical do vírus (Magalhães et al., 2002). Se por um lado o preservativo representa o único método disponível para a prevenção da transmissão horizontal do HIV, as mulheres portadoras do vírus, por outro lado, precisam de reforço contraceptivo para melhorar o planejamento familiar e reduzir o nascimento de muitas crianças infectadas, uma vez que a TARV durante a gravidez não consegue evitar a transmissão do HIV em todos os casos (Manavi, 2006).

Os métodos reversíveis mais eficazes para uso concomitante ao preservativo são o DIU, que se mostrou seguro em mulheres infectadas pelo HIV (Sinei et al., 1998; Richardson et al., 1999 e Morrison et al., 2001), e os métodos hormonais menos dependentes da usuária. Assim, destacam-se os contraceptivos injetáveis, os implantes e o SIU-LNG.

Como há evidências de interação indesejada entre algumas drogas ARVs e hormônios contraceptivos, este estudo procurou avaliar a influência da TARV composta por AZT, 3TC e EFV (combinação de primeira linha para a terapia inicial) sobre a farmacocinética do progestógeno AMPD.

A AZT e a 3TC não são metabolizadas pelo citocromo P450, mas o metabolismo do EFV, além de envolver predominantemente a CYP2B6 (Burger et al., 2005), induz a CYP3A4 (Csajka et al., 2003), que é a principal responsável pelo metabolismo do AMP nos microsossomos hepáticos humanos (Kobayashi et al., 2000).

Portanto, para avaliar a existência de interação medicamentosa entre o EFV e o AMP, dosou-se o contraceptivo em mulheres HIV-positivas com ou sem TARV através da LC-MS, método com sensibilidade, acurácia e precisão necessárias para estudos farmacocinéticos (Kim et al., 2001), e evidenciou-se que não houve comprometimento das concentrações plasmáticas do contraceptivo. Vários parâmetros farmacocinéticos foram bastante parecidos em ambos os grupos.

Os dados referentes ao AMPD são necessários porque este é um contraceptivo injetável altamente efetivo, com poucos efeitos colaterais, administração conveniente (apenas 4 injeções por ano) e benefícios adicionais como a amenorréia, particularmente interessante nesse grupo de usuárias. Como o desejo de engravidar permanece entre HIV-positivas, muitas precisam de contracepção reversível segura e eficaz (Da Silveira Rossi et al., 2005).

Apesar de não ter sido nosso objetivo avaliar as concentrações plasmáticas de AMP após injeções sucessivas, não houve diferenças entre mulheres que já usavam esse contraceptivo e novas usuárias. Esse resultado está em concordância com um estudo prévio que mostrou que entre mulheres que receberam mais de uma injeção de AMPD, os níveis séricos 90 dias após a injeção eram similares aos observados em mulheres que receberam apenas uma dose (Koetsawang et al., 1979).

Cohn e colaboradores (2006) conduziram um estudo em mulheres HIV-positivas sobre a interação medicamentosa entre o AMP administrado sob a forma de depósito (AMPD) e TARVs compostas por ITRNs em associação com NFV, EFV ou NVP. O grupo-controle era composto de mulheres sem TARV ou de mulheres cuja terapia não incluía IPs nem ITRNs. O perfil farmacocinético do AMPD foi similar na presença das TARVs selecionadas. Esse resultado está em concordância com as conclusões de nosso estudo.

Distúrbios endócrinos e metabólicos têm sido notados em indivíduos infectados com o HIV com ou sem TARV. Surgiram complicações como diabetes e alterações na distribuição de gordura cuja patogênese é desconhecida, e, embora se suspeite de um efeito direto dos ARVs, um efeito metabólico primário devido à infecção pelo HIV, mas intensificado pela TARV, permanece sob avaliação (Hardy et al., 2001).

Todos os IPs disponíveis atualmente foram implicados no desenvolvimento do diabetes, mas nenhuma relação causal foi confirmada porque a maioria dos estudos foi do tipo corte transversal ou teve pequeno tamanho amostral.

Outrossim, tem havido sucesso com a mudança da TARV para um esquema com ITRNN (Hardy et al., 2001). Todavia, como não foi nosso objetivo avaliar distúrbios metabólicos relacionados à associação do AMPD com a TARV composta de AZT, 3TC e EFV, é necessário estudos que os avaliem.

Novos desafios surgiram com o aumento da sobrevida e o envelhecimento das mulheres infectadas com o HIV. Nesse contexto, a osteoporose e a osteonecrose emergiram como distúrbios comuns nessa população (Glesby, 2003).

A osteopenia faz parte do envelhecimento, mas mulheres de meia-idade (40 anos ou mais) infectadas pelo HIV têm menor DMO independentemente do uso de ARVs (Amsten et al., 2006). O estado nutricional, os hormônios e a composição corporal podem contribuir para a DMO mais baixa em mulheres infectadas (Dolan et al., 2004). Além disso, o risco de fraturas permanece indefinido nessa população, e essa é uma das maiores preocupações relacionadas ao AMPD, contraceptivo que reduz a DMO (Lopez et al., 2006). Compreender melhor a patogênese dos distúrbios relacionados à DMO (osteopenia, osteoporose, osteonecrose) é fundamental para melhorar medidas preventivas e terapêuticas em indivíduos infectados pelo HIV, especialmente mulheres que usam contraceptivos como o AMPD.

Portanto, o uso concomitante do AMPD e da TARV composta por AZT, 3TC e EFV não afeta a efetividade do contraceptivo e pode ser recomendado para mulheres infectadas pelo HIV. No entanto, deve-se ter cautela com o uso prolongado do AMPD enquanto não houver conclusões sobre a DMO e o risco de fraturas nessas mulheres.

5. Conclusões

- Não há dados suficientes para embasar recomendações clínicas sobre o uso de contraceptivos hormonais por mulheres HIV-positivas sob TARV.
- A TARV composta de AZT, 3TC e EFV não interfere no perfil farmacocinético do AMPD.

6. Referências Bibliográficas

Acosta EP, Page LM, Fletcher CV. Clinical pharmacokinetics of zidovudine: an update. Clin Pharmacokinet 1996; 30(4):251-62.

Allen S. Why is fertility an issue for HIV-infected and at-risk women? JAIDS 2005;38(S1):1-3.

Annapoorna N, Venkateswara Rao G, Reddy NS, Rambabu P, Samabasiva Rao KRS. An increased risk of osteoporosis during acquired immunodeficiency syndrome. Int J Med Sci 2004; 1(3):152-64.

Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Santoro N, Schoenbaum EE. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. Clin Infect Dis 2006; 42:1014-20.

Baeten JM, Lavreys L, Sagar M, Kreiss JK, Richardson BA, Chohan B et al. Effect of contraceptive methods on natural history of HIV: Studies from the Mombasa cohort. JAIDS 2005;38(S1):18-20.

Bahamondes L, Trevisan M, Andrade L, Marchi NM, Castro S, Díaz J. et al. The effect upon the human vaginal histology of the long-term use of the injectable contraceptive Depo-Provera®. Contraception 2000; 62:23-7.

Belzer M, Rogers AS, Camarca M, Fuchs D, Peralta L, Tucker D et al. Contraceptive choices in HIV infected and HIV at-risk adolescent females. J Adolesc Health 2001; 29(3S1):93-100.

Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Farmacocinética — A dinâmica da absorção, distribuição e eliminação dos fármacos. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9.ed.: The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996. p. 3-20.

Brasil. Ministério de Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília, DF, 2006. 85p.

Brasil. Ministério de Saúde. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes. Brasília, DF, 2004. 81p.

Burger D, Van der Heiden I, La Porte C, Van der End M, Groeneveld P, Richter C. et al. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race and CYP2B6 polymorphism. Br J Clin Pharmacol 2005; 61:148-54.

Catanzaro LM, Morse GD. Data from clinical trials. JAIDS 2005; 38:26-9.

Cejtin HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30:711-29.

Cejtin HE, Jacobson L, Springer G, Watts DH, Levine A, Greenblatt R. et al. Effect of hormonal contraceptive use on plasma HIV-1-RNA levels among HIV-infected women. AIDS 2003; 17(11):1702-4.

Chu JH, Gange SJ, Anastos K, Minkoff H, Cejtin H, Bacon M. et al. Hormonal contraceptive use and the effectiveness oh highly active antiretroviral therapy. Am J Epidemiol 2005; 161(9):881-90.

Clark MK, Sowers MR, Nichols S, Levy B. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2004; 82(6):1580-6.

Clark RA, Theall KP. Trends and correlates of hormonal contraception use among HIV-infected women. *JAIDS*. 2004;36(4):986-8.

Cohn SE, Park J-G, Watts DH, Stek A, Hitti J, Clax PA et al. Depot-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. *Clin Pharmacol Ther* 2006 Dec 27; [Epub ahead of print]

Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, Zibners L, Naumovski Z. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996; 129:671-6.

Cromer BA, Stager M, Bonny A, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J et al. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health* 2004; 35:434-41.

Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J et al. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:42-7.

Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Décosterd LA, Fellay J, Telenti A et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(1):20-30.

Cundy T, Cornish J, Evans MC, Roberts H, Reid IR. Recovery of bone density in women who stop using medroxyprogesterone acetate. *BMJ* 1994; 308:247-8.

Da Silveira Rossi A, Fonsechi-Carvasan GA, Makuch MY, Amaral E, Bahamondes L. Factors associated with reproductive options in HIV-infected women. *Contraception* 2005; 71:45-50.

Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *JAIDS* 2006;42:29-35.

De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002; 162:355.

De Souza A, Brechin S, Penney G. Clinical Effectiveness Unit. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care. The members' enquiry service: Frequently asked questions. September 2002 – August 2003 and an illustrative CEU response. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30(2):111-3.

Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS* 2004; 18:475-83.

Fotherby K, Koetsawang S. Metabolism of injectable formulations of contraceptive steroids in obese and thin women. *Contraception* 1982; 26(1):51-8.

Fraser IS, Weisberg E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust* 1981; 1 (Spec Suppl 1):1-20.

Fröhlich M, Burhenne J, Martin-Facklam M, Weiss J, Wolff M, Strowitzki T et al. Oral contraception does not alter single dose saquinavir pharmacokinetics in women. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:244-52.

Fundarò C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002; 16(2):299-300.

Glesby MJ Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2003; 37:91-5.

Gupta C, Osterman J, Santen R, Bardin CW. *In vivo* metabolism of progestins. V. The effect of protocol design on the estimated metabolic clearance rate and volume of distribution of medroxyprogesterone acetate in women. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48:816-20.

Halpenny O, Bye A, Cranny A, Feely J, Daly PA. Influence of aminoglutethimide on plasma levels of medroxyprogesterone acetate. Med Oncol Tumor Pharmacother 1990; 7(4):241-7.

Hayden FG. Fármacos Antimicrobianos (continuação) — Fármacos antivirais. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9.ed.: The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996. p. 876-901.

Hardy H, Esch LD, Morse GD. Glucose disorders associated with HIV and its drug therapy. Ann Pharmacother 2001; 35:343-51.

Heard I. Data from the French cohort studies and framing the French contraceptive guidelines. JAIDS. 2005;38(S1):29-31.

Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women — effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV. Hum Reprod 2006; 21(11):2857-61.

Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body weight and risk of oral contraceptive failure. Obstet Gynecol 2002; 99(5):820-7.

Johnson MA, Moore KHP, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. Clin Pharmacokinet 1999; 36(1):41-66.

Karkkainen J, Vesterinen E, Stenman UH, Adlercreutz H, Nieminem U, Widholm O. Comparison of mass spectrometry and radioimmunoassay to measure medroxyprogesterone acetate in patients with endometrial cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26:975-7.

Kiddugavu M, Makumbi F, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F et al. Hormonal contraceptive use and HIV-infection in a population-based cohort in Rakai, Uganda. *AIDS* 2003; 17:233-40.

Kim S, Kim D. Quantitative determination of medroxyprogesterone acetate in plasma by liquid chromatography/electrospray ion trap mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2001; 15:2041-5.

Kobayashi K, Mimura N, Fujii H, Minami H, Sasaki Y, Shimada N et al. Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clin Cancer Res* 2000; 6:3297-303.

Koetsawang S, Shrimanker K, Fotherby K. Blood levels of medroxyprogesterone acetate after multiple injections of Depoprovera or Cycloprovera. *Contraception* 1979; 20:1-4.

Lavreys L, Chohan V, Overbaugh J, Hassan W, McClelland RS, Kreiss J et al. Hormonal contraception and risk of cervical infections among HIV-1-seropositive Kenyan women. *AIDS* 2004; 18:2179-84.

Lavreys L, Baeten JM, Martin Jr HL, Overbaugh J, Mandaliya K, Ndinya-Achola J et al. Hormonal contraception and risk of HIV-1 acquisition: results of a 10-year prospective study. *AIDS* 2004; 18:695-7.

Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.

Lundgren S, Lonning PE, Aakvaag A, Kvinnsland S. Influence of aminoglutethimide on the metabolism of medroxyprogesterone acetate and megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 27(2):101-5.

Magalhães J, Amaral E, Giraldo PC, Simões JA. HIV infection in women: impact on contraception. *Contraception* 2002; 66:87-91.

Manavi K. A review on infection with human immunodeficiency virus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20(6):923-40.

Martin Jr HL, Richardson BA, Maandaliya K, Achola JO, Overbaugh J, Kreiss JK. The early work on hormonal contraceptive use and HIV acquisition. *JAIDS* 2005; 38:12-4.

Mauck C. Overview of why hormones may be an issue. *JAIDS*. 2005;38(S1):11-2.

Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, Mcdonough M, Lamson M et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinylestradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *JAIDS* 2002; 29:471-7.

Mingjia L, Short R. How oestrogen or progesterone might change a woman's susceptibility to HIV-1 infection. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42(5):472-5.

Mishell Jr DR. Pharmacokinetics of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *J Reprod Med* 1996; 41:381-90.

Morrison CS, Sekadde-Kigundu C, Sinei SK, Weiner DH, Kwork C, Kokonya D. Is the intrauterine device appropriate contraception for HIV-1-infected women? *BJOG* 2001; 108: 784-90.

Morrison CS, Richardson BA, Celentano BB, Chipato T, Mmiro F, Mugerwa R et al. Prospective clinical trials designed to assess the use of hormonal contraceptives and risk of HIV acquisition. *JAIDS* 2005; 38:17-8.

Morrison CS, Richardson BA, Mmiro F, Chipato T, Celentano DD, Luoto J et al. Hormonal contraception and the risk of HIV acquisition. *AIDS* 2007; 21:85-95.

Mostad SB, Overbaugh J, Devange DM, Welch MJ, Chohan B, Mandaliya K et al. Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet* 1997; 350:922-7.

Nebert DW, Russel DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002; 360:1155-62.

Nies AS, Spielberg SP. Princípios da Terapêutica. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9.ed.: The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996. p.31-44.

Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, Clearwater JM, Cundy T, Reid IR. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 49:615-8.

Ortiz A, Hirol M, Stanczyk FZ, Goebelsmann U, Mishell DR. Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:32-8.

Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:111-6.

Prakash M, Kapenbwa MS, Gotch F, Patterson S. Oral contraceptive use induces upregulation of the CCR5 chemokine receptor on CD4⁺ T cells in the cervical epithelium of healthy women. *J Reprod Immunol* 2002; 54:117-31.

Quinn TC, Overbaugh J. HIV/AIDS in women: an expanding epidemic. *Science* 2005; 308:1582-3.

Reichelderfer PS, Coombs RW, Wright DJ, Cohn J, Burns DN, Cu-Uvin S et al. Effect of menstrual cycle on HIV-1 levels in the peripheral blood and genital tract. *AIDS* 2000; 14:2101-7.

Reynolds HW, Janowitz B, Homan R, Johnson L. The value of contraception to prevent perinatal HIV transmission. *Sex Transm Dis* 2006; 33(6):350-6.

Richardson BA, Morrison CS, Sekkade-Kigonde C, Sinei SK, Overbaugh J, Panteleeff DD et al. Effect of intrauterine device use on cervical shedding of HIV-1 DNA. *AIDS* 1999; 13:2091-7.

Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *NEJM* 2003; 349(24):2293-303.

Scholes D, Lacroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. The association between depot medroxyprogesterone acetate contraception and bone mineral density in adolescent women. *Contraception* 2004; 69:99-104.

Selo-Ojeme DO, Tillisi A, Welch CC. Anaphylaxis from medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1045-6.

Shrimanker K, Saxena BN, Fotherby K. A radioimmunoassay for serum medroxyprogesterone acetate. *J Steroid Biochem* 1978; 9:359-63.

Sinei SK, Morrison CS, Sekkade-Kigonde C, Allen M, Kokonya D. Complications of use of intrauterine devices among HIV-1-infected women *Lancet* 1998; 351:1238-41.

Smith PF, Dicenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(12):893-905.

The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. NEJM 1999; 340(13):977-87.

United States of America. DHHS Panel. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents – October 10, 2006.

UNAIDS. AIDS epidemic update: special report on HIV/AIDS – December, 2006.

Wang CC, Kreiss JK, Reilly M. Risk of HIV infection in oral contraceptive pill users: a meta-analysis. JAIDS 1999; 21:51-8.

Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006.

Westhoff C. Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo-Provera®): a highly effective contraceptive option with proven long-term safety. Contraception 2003; 68:75-87.

World Health Organization. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use 3.ed. Geneva: WHO, 2004.

World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach 2003 revision.

World Health Organization. Hormonal contraception and HIV: science and policy. Africa Regional Meeting Nairobi 19-21 September, 2005.

Ziaei S, Ninavaei M, Faghihzadeh S. Urinary tract infection in the users of depot-medroxyprogesterone acetate. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:909-11.

7. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^aed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Condições de categoria 3 ou 4 da OMS que restringem o uso de AMPD

WHO CATEGORY 3 AND 4 CONDITIONS THAT WOULD PROHIBIT DMPA USE

CONDITION	I=Initiation, C=Continuation	Clarification/Evidence
PERSONAL CHARACTERISTICS AND REPRODUCTIVE HISTORY		
BREASTFEEDING < 6 weeks postpartum	3	Clarification: There is concern that the neonate may be at risk of exposure to steroid hormones during the first 6 weeks postpartum. However, in many settings pregnancy morbidity and mortality risks are high, and access to services is limited. In such settings, POCs may be one of the few types of methods widely available and accessible to breastfeeding women immediately postpartum. Evidence: Studies have shown that among breast-feeding women less than 6 weeks postpartum, progestogen-only contraceptives did not affect breastfeeding performance and infant health and growth. However, there are no data evaluating the effects of progestogen exposure via breast milk on brain and liver development (14-38).
CARDIOVASCULAR DISEASE		
MULTIPLE RISK FACTORS FOR ARTERIAL CARDIOVASCULAR DISEASE (such as older age, smoking, diabetes and hypertension)	3	Clarification: When multiple major risk factors exist, risk of cardiovascular disease may increase substantially. Some POCs may increase the risk of thrombosis, although this increase is substantially less than with COCs. The effects of DMPA and NET-EN may persist for some time after discontinuation.
HYPERTENSION* For all categories of hypertension, classifications are based on the assumption that no other risk factors for cardiovascular disease exist. When multiple risk factors do exist, risk of cardiovascular disease may increase substantially. A single reading of blood pressure level is not sufficient to classify a woman as hypertensive.		
Elevated blood pressure levels (properly taken measurements) systolic ≥ 160 or diastolic ≥ 100	3	Clarification: It is desirable to have blood pressure measurements taken before initiation of POC use. However, in some settings blood pressure measurements are unavailable. In many of these settings pregnancy morbidity and mortality risks are high, and POCs are one of the few types of methods widely available. In such settings, women should not be denied use of POCs simply because their blood pressure cannot be measured. Clarification: Women adequately treated for hypertension are at reduced risk of acute myocardial infarction and stroke as compared with untreated women. Although there are no data, POC users with adequately controlled and monitored hypertension should be at reduced risk of acute myocardial infarction and stroke compared with untreated hypertensive POC users. Evidence: Limited evidence suggests that among women with hypertension, those who used POPs or progestogen-only injectables had a small increased risk of cardiovascular events compared with women who did not use these methods (49).
Vascular disease	3	
DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT)/ PULMONARY EMBOLISM (PE)* Current DVT/PE	3	
CURRENT AND HISTORY OF ISCHAEMIC HEART DISEASE*	3	
STROKE* (history of cerebrovascular accident)	3	

CONDITION	I=Initiation, C=Continuation	Clarification/Evidence
HEADACHES* Migraine with aura, at any age	3(C)	Clarification: Classification depends on accurate diagnosis of those severe headaches that are migrainous and those that are not. Any new headaches or marked changes in headaches should be evaluated. Classification is for women without any other risk factors for stroke. Risk of stroke increases with age, hypertension, and smoking.
REPRODUCTIVE TRACT INFECTIONS AND DISORDERS		
UNEXPLAINED VAGINAL BLEEDING* (suspicious for serious underlying condition) Before evaluation	3	Clarification: If pregnancy or an underlying pathological condition (such as pelvic malignancy) is suspected, it must be evaluated and the category adjusted after evaluation.
BREAST DISEASE* Breast cancer (i) current	4	Clarification: Evaluation should be pursued as early as possible.
(ii) past and no evidence of current disease for 5 years	3	
ENDOCRINE CONDITIONS		
DIABETES Nephropathy/retinopathy/neuropathy	3	
Other vascular disease or diabetes of >20 years' duration	3	
GASTROINTESTINAL CONDITIONS		
VIRAL HEPATITIS* Active	3	
CIRRHOSIS* Severe (decompensated)	3	
LIVER TUMOURS* Benign (adenoma)	3	
Malignant (hepatoma)	3	

8.2. Anexo 2 – Medicamentos proibidos

Prohibited Medications

Antibacterials

- ☒ clarithromycin
- ☒ rifabutin
- ☒ rifampicin
- ☒ rifapentine
- ☒ trimethoprim/sulfamethoxazole

Anticoagulant

- ☒ warfarin

Anticonvulsants

- ☒ carbamazepine
- ☒ clonazepam
- ☒ ethosuximide
- ☒ phenobarbital (phenobarbitone)
- ☒ phenytoin
- ☒ valproate

Antidepressants

- ☒ buspirone
- ☒ nefazodone

Antifungals

- ☒ itraconazole
- ☒ ketoconazole

Antihistamines

- ☒ astemizole
- ☒ terfenadine

Anti-migraine Agents

- ☒ dihydroergotamine
- ☒ ergometrine (ergonovine)
- ☒ ergotamine

Antineoplastics

- ☒ cyclophosphamide
- ☒ paclitaxel
- ☒ vinblastine
- ☒ vincristine
- ☒ aminoglutethimide

Antipsychotics

- ☒ olanzapine
- ☒ pimozide

Antivirals

- ☒ ribavirin
- ☒ delavirdine
- ☒ nevirapine
- ☒ amprenavir
- ☒ atazanavir
- ☒ indinavir
- ☒ lopinavir
- ☒ nelfinavir
- ☒ ritonavir

❏ saquinavir

Anxiolytics/Hypnotics/ Sedatives

❏ midazolam

❏ propofol

❏ triazolam

Cardiovascular Drugs

❏ amiodarone

❏ bepridil

❏ flecainide

❏ propafenone

❏ quinidine

❏ ticlopidine

❏ diltiazem

❏ verapamil

❏ lovastatin

❏ simvastatin

Gastrointestinal Agents

❏ cisapride

Herbals

❏ echinacea

❏ St. John's Wort

Immunosuppressants

❏ cyclosporin

❏ sirolimus

❏ tacrolimus

Oral hypoglycemics

❏ pioglitazone

❏ rosiglitazone

Steroids

❏ dexamethasone

❏ ethinylestradiol

❏ megestrol acetate

❏ nandrolone

❏ oxandrolone

❏ prednisolone

❏ progesterone/progestins

❏ stanazolol

❏ testosterone

Precautionary medications (must be on stable doses at steady state)

all benzodiazepines, except midazolam and triazolam that are prohibited [e.g., alprazolam, clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, oxazolam, temazepam, etc.],

all calcium channel blockers, except diltiazem and verapamil that are prohibited

all statins except Lovastatin and simvastatin that are prohibited.),

fluconazole

isoniazid

mexiletine

zaleplon

zolpidem

8.3. Anexo 3 – Termos de Consentimento Livre e Esclarecido

A – GRUPO DE USUÁRIAS DE ARV

Título do estudo: Interações Farmacocinéticas entre o Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito e a Terapia Anti-Retroviral

Patrocinador: Family Health International

Investigador principal:

Dra. Eliana Amaral

Caism – Unicamp

(Setor de Reprodução Humana, Ambulatório de Infecções Genitais – AIG II)

Rua Vital Brasil, 200

Unicamp, Campinas, SP

Introdução

Este formulário de consentimento contém informação sobre a pesquisa acima mencionada. Para que você se informe sobre a participação nesta pesquisa, nós pedimos que você leia este formulário. Também pediremos que você o assine. Você receberá uma cópia deste formulário. É possível que apareçam palavras desconhecidas para você. Por favor, peça-nos explicações a respeito de qualquer coisa que você não compreenda.

Razão para a pesquisa

Nós estamos fazendo este estudo para descobrir se um método anticoncepcional injetável que é usado a cada três meses chamado Depo-Provera é seguro e evita a gravidez em mulheres que estão em tratamento para HIV/AIDS com medicamentos chamados anti-retrovirais (ARV). Muitas mulheres com HIV/AIDS precisam usar ARVs. Elas também precisam de anticoncepcionais eficazes e seguros. Nós não sabemos se estes dois tipos de medicamentos são afetados um pelo outro. Por isso estamos fazendo este estudo.

Informação geral sobre a pesquisa

Aproximadamente 30 mulheres em Campinas participarão desta pesquisa. Haverá dois grupos de mulheres neste estudo. Um grupo será formado por mulheres que estão atualmente usando terapia ARV. O segundo grupo será formado de mulheres que não estejam tomando ARVs. Você foi convidada porque o seu médico está tratando você atualmente com ARVs e você concordou em usar Depo-Provera. Nós não lhe forneceremos

terapia ARV já que ela está sendo fornecida pelo Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp, mas daremos Depo-Provera para todas as voluntárias do estudo. Você não terá despesas com as visitas do estudo, exames, testes de laboratório nem com outros procedimentos.

Sua participação na pesquisa

Caso você concorde hoje em participar do estudo, nós:

Faremos algumas perguntas para ver se você pode participar;

Pediremos que você forneça seu endereço e telefone;

Explicaremos os procedimentos do estudo;

Pediremos que você nos forneça uma amostra de urina para realizar um teste de gravidez.

Será necessário que você retorne a esta clínica para uma visita de admissão no estudo (dentro de 30 dias) e, depois, a cada duas semanas durante 12 semanas. Em cada visita você fará exames médicos (incluindo exames de sangue).

Se você faltar a uma visita programada, nós poderemos entrar em contato com você para saber se ainda quer continuar participando do estudo. Se for preciso deixar um recado ou mandar uma carta para você nós não falaremos da sua participação na pesquisa a não ser que você nos diga que não se importa.

Visita de admissão

É preciso que o estudo comece nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se você já estiver usando Depo-Provera, o estudo começará entre 12 e 14 semanas após você ter tomado a última injeção de Depo-Provera.

Na visita de admissão nós:

Perguntaremos sobre a sua história médica e anticoncepção;

Faremos um exame físico;

Pediremos que você forneça urina para teste de gravidez;

Coletaremos uma amostra de sangue;

Aplicaremos em você uma injeção de Depo-Provera;

Faremos perguntas e conversaremos sobre o seu uso de terapia ARV;

Ofereceremos camisinhas para você levar para casa ou conversaremos sobre o uso de outros métodos anticoncepcionais de barreira ou abstinência.

Visitas de acompanhamento (semana 2, 4, 6, 8, 10)

Durante as 12 semanas seguintes à visita de admissão, será necessário que você venha à clínica a cada duas semanas. Em cada uma dessas visitas nós:

Vamos rever sua história médica e acrescentar novas informações quando necessário;
Vamos perguntar sobre efeitos colaterais, problemas médicos novos ou problemas antigos que tenham piorado após o início do estudo;
Faremos perguntas sobre o sangramento menstrual;
Realizaremos um exame físico rápido, se necessário;
Coletaremos uma amostra de sangue;
Perguntaremos se você acha que está grávida e, se você responder que sim, coletaremos uma amostra de urina para teste de gravidez;
Faremos perguntas e conversaremos com você sobre o seu uso da terapia ARV.

Visita final (semana 12)

A visita final será feita 12 semanas após você ter começado este estudo. Se você completar o estudo e não tiver tido nenhum problema com o Depo-Provera, nós lhe daremos mais uma dose de Depo-Provera se você desejar.

Riscos possíveis

Coleta de Sangue

Algumas pessoas podem sentir um leve desconforto ou tontura durante a coleta de sangue. O local onde a agulha penetra no seu braço pode ficar machucado ou inchado. Algumas pessoas podem desenvolver uma infecção no local de penetração da agulha, mas isso é muito raro.

Depo-Provera

O Depo-Provera é um método anticoncepcional de longa duração que fica no corpo durante três meses. Por isso, não há como parar os seus efeitos depois que você tiver tomado a injeção. Os efeitos colaterais que podem ocorrer são: aumento de peso, sangramento irregular, inchaço da mama, inchaço da barriga, dor de cabeça, alterações do humor, diminuição do desejo sexual ou corrimento vaginal. Riscos raros incluem perda óssea (o que poderia aumentar o risco de quebrar ossos) e uma chance muito pequena de desenvolver coágulos de sangue (por exemplo, derrame ou coágulos nas suas veias) ou alergia ao Depo-Provera. Nós acreditamos que esses riscos não sejam mais altos se você também estiver usando ARVs.

O Depo-Provera não protegerá você de contrair o HIV nem de transmitir o HIV e outras doenças infecciosas sexualmente transmissíveis.

ARVs

Como o seu médico clínico deve ter-lhe dito, todos os ARVs podem causar efeitos colaterais. Estes riscos não são específicos deste estudo. Eles podem ocorrer com esses medicamentos se você estiver participando ou não deste estudo. Muitos efeitos são leves e desaparecem após poucas semanas. Alguns exemplos incluem distúrbios do estômago, vômitos, dores de cabeça, mudanças de humor, sono ou do pensamento. Outros efeitos colaterais são piores e podem requerer tratamento ou hospitalização. Exemplos incluem erupção da pele, problemas de fígado, problemas mentais e problemas do pâncreas. Raramente, algumas pessoas que tomam medicamentos ARVs desenvolvem um quadro chamado “acidose láctica”. Esta condição médica pode causar perda de peso, distúrbio do estômago, fraqueza ou falta de ar. A acidose láctica junto com um fígado de tamanho aumentado poderia resultar em falência do fígado e raramente em morte. As pílulas de ARV também podem parar de trabalhar contra o HIV. Isto é particularmente provável se você interromper o tratamento repentinamente.

Também existem riscos de efeitos colaterais sérios quando outros medicamentos, que não são os deste estudo, são tomados com os ARVs. Você deve informar o seu médico do estudo sobre quaisquer medicamentos que você esteja tomando antes de iniciar o estudo e, enquanto você estiver participando do estudo, deve também informá-lo sobre qualquer medicação fora do estudo antes de tomá-la.

Os efeitos de usar o Depo-Provera junto com medicamentos ARVs não são conhecidos. Essa é a razão deste estudo.

Gravidez

Você não poderá participar deste estudo se você estiver grávida ou amamentando. Nós faremos um teste de gravidez no início do estudo e durante ele no caso de você achar que possa estar grávida. Muitos estudos demonstraram que bebês que são expostos ao Depo-Provera ainda no útero não apresentam um risco maior de nascer com defeitos ou problemas de saúde.

Embora o Depo-Provera seja um método anticoncepcional muito bom, nós não sabemos se tomando ARVs junto com Depo-Provera irá aumentar a possibilidade de você engravidar. Por causa disso, você precisará fazer abstinência ou usar um método anticoncepcional de barreira além do Depo-Provera.

Foi demonstrado que os medicamentos ARV podem causar defeitos de nascimento em ratos, coelhos e macacos. Estes defeitos incluem abortos espontâneos, problemas no

cérebro, face e espinha. O medicamento efavirenz também foi ligado a defeitos de nascimento em humanos.

Se você engravidar ou se achar que possa estar grávida, por favor entre em contato com a clínica do estudo no telefone 3788-7176 com a Dra. Eliana Amaral ou outra pessoa da clínica. Nós vamos encaminhar você para o Ambulatório de Pré-Natal da Unicamp. Se você engravidar, nós faremos perguntas sobre sua gravidez e a saúde de seu bebê.

Benefícios possíveis

Este estudo não vai ajudar você diretamente. Nós esperamos que os achados deste estudo possam ajudar outras pessoas como você no futuro.

Se você completar o estudo e estiver interessada em continuar o uso de Depo-Provera, você receberá uma segunda dose na última visita do estudo e logo a cada três meses se desejar. Nós também compensaremos você pelo seu tempo e custos de transporte para a participação deste estudo com 30 reais a cada visita.

Se você decidir não participar da pesquisa ou sair da pesquisa

Você pode decidir se você quer entrar neste estudo ou não. Se você escolher participar, você pode mudar de idéia a qualquer momento e sair do estudo. A sua escolha não afetará nenhuma assistência que você receberá agora ou no futuro. Nós avisaremos você se descobirmos qualquer informação nova que possa afetar a sua escolha de ficar no estudo.

Razões pelas quais você pode ser retirada do estudo sem o seu consentimento

O médico do estudo pode precisar tirá-la do estudo sem sua permissão se:

Você precisar tomar medicamentos não permitidos no estudo;

Você engravidar durante o estudo;

Você não conseguir vir às visitas do estudo ou não seguir os procedimentos requeridos pelo estudo;

O estudo for interrompido.

Confidencialidade

Nós faremos o melhor possível para evitar que qualquer pessoa de fora do estudo saiba de você e de sua participação neste estudo. A informação que você nos der será enviada para o Family Health International (FHI) na Carolina do Norte, Estados Unidos. Quando esta informação for enviada, somente um número identificará você, não o seu nome. O seu nome não aparecerá em nenhum relatório. Todos os documentos do estudo que contiverem o seu nome serão guardados em um arquivo trancado. Funcionários da FHI

que trabalham neste estudo poderão olhar os registros médicos do estudo e da clínica para ter informação relacionada ao estudo. Uma ordem judicial poderá requerer que registros ou prontuários médicos sejam mostrados a outras pessoas, mas isso é improvável.

Pode ser também que nós precisemos revisar os seus registros médicos relacionados a qualquer assistência que você tenha recebido durante o estudo, mesmo que você a tenha recebido em outro local.

Compensação

Você receberá 30 reais por visita pelo seu tempo e custo de transporte. Se você sair do estudo prematuramente, nós vamos compensá-la apenas pelas visitas que você realizar.

Se você tiver perguntas ou tiver um problema

Se você tiver um problema de saúde que você achar que seja causado pela sua participação neste estudo ou tiver quaisquer perguntas sobre esta pesquisa, favor ligar para a Dra. Eliana Amaral no telefone 3788-7176. Se for comprovado que o problema está relacionado com o uso de Depo-Provera, o estudo lhe dará assistência através de um médico sem nenhum custo para você.

Se você tiver um problema de saúde relacionado com HIV/AIDS ou com o tratamento ARV, favor contatar o seu médico clínico. Mesmo assim gostaríamos que você também entrasse em contato com a Dra. Eliana Amaral no telefone 37887176 para nos informar sobre o problema.

Se você tiver uma emergência médica

Se qualquer dos problemas abaixo ocorrer, procure um atendimento de emergência o mais rápido possível:

Dor no peito, tosse com sangue ou falta de ar (possibilidade de coágulo no pulmão);

Dor de cabeça severa ou vômito, desmaio, problemas com a visão ou fala, fraqueza ou dormência (possibilidade de derrame);

Dor severa ou inchaço na “barriga” da perna (possibilidade de coágulo na perna).

Por favor, avise a clínica do estudo logo que puder, mas não antes de ter recebido tratamento médico.

Seus direitos

Assinando este formulário você não estará abrindo mão de nenhum dos seus direitos legais. Vários grupos que protegem voluntários de pesquisa tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos aprovaram este estudo. Se você tiver quaisquer perguntas sobre os

seus direitos de voluntária, favor contatar a pessoa responsável pela Comissão de Ética em Pesquisa, Dra. Carmen Bertuzzo, na Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp pelo telefone 3788-8936.

Consentimento Voluntário

Eu li este documento (ou ele foi lido para mim), que descreve os benefícios, os riscos e os procedimentos para o estudo de pesquisa denominado *Interações Farmacocinéticas entre o Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito e a Terapia Anti-Retroviral*, e minhas perguntas foram respondidas. Eu ainda não participei de nenhum procedimento do estudo. Eu não participei anteriormente deste estudo de pesquisa. Eu não estou participando de outro estudo de pesquisa que possa interferir na condução ou nos resultados deste estudo de pesquisa. Eu concordo livremente em participar como voluntária. Eu receberei uma cópia deste documento.

Através da assinatura do meu nome na linha abaixo, eu concordo em participar deste estudo de pesquisa e aceito os riscos.

Número da participante

Nome da voluntária em letra de forma

Data

Assinatura da voluntária

Eu atesto que a natureza, o objetivo, os benefícios potenciais e os riscos possíveis associados com a participação nesta pesquisa foram explicados para a pessoa acima. Eu respondi todas as perguntas que foram feitas e testemunhei a assinatura acima.

Data

Nome do investigador ou designado em letra de forma

Assinatura do investigador ou designado

B – GRUPO DE NÃO-USUÁRIAS DE ARV

Título do estudo: Interações Farmacocinéticas entre o Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito e a Terapia Anti-Retroviral

Patrocinador: Family Health International

Investigador principal:

Dra. Eliana Amaral

Caism – Unicamp

(Setor de Reprodução Humana, Ambulatório de Infecções Genitais – AIG II)

Rua Vital Brasil, 200

Unicamp, Campinas, SP

Introdução

Este formulário de consentimento contém informação sobre a pesquisa acima mencionada. Para ter certeza de que você está informada sobre a participação nesta pesquisa, nós pedimos que você leia este formulário de consentimento. Também pediremos que você o assine. Você receberá uma cópia deste formulário. É possível que apareçam palavras desconhecidas para você. Por favor, peça-nos explicações a respeito de qualquer coisa que você não compreenda.

Razão para a pesquisa

Nós estamos fazendo este estudo para descobrir se um método anticoncepcional chamado Depo-Provera é seguro e evita a gravidez em mulheres que estão em tratamento para HIV/AIDS com medicamentos chamados anti-retrovirais (ARV). Muitas mulheres com HIV/AIDS precisam usar ARVs. Elas também precisam de anticoncepcionais eficazes e seguros. Nós não sabemos se estes dois tipos de medicamentos são afetados um pelo outro. Por isso estamos fazendo este estudo.

Informação geral sobre a pesquisa

Aproximadamente 30 mulheres em Campinas participarão desta pesquisa. Haverá dois grupos de mulheres neste estudo. Um grupo será formado por mulheres que estão atualmente usando terapia ARV. O segundo grupo será formado de mulheres que não estejam tomando ARVs. Você foi convidada porque atualmente você não está em tratamento com ARVs, mas concordou em tomar uma dose de Depo-Provera. Você

não terá despesas com o Depo-Provera, as visitas do estudo, exames, testes de laboratório nem com outros procedimentos.

Sua participação na pesquisa

Caso você concorde hoje em participar do estudo, nós:

Faremos algumas perguntas para ver se você pode participar;

Pediremos que você forneça seu endereço e telefone;

Explicaremos os procedimentos do estudo;

Pediremos que você nos forneça uma amostra de urina para realizarmos um teste de gravidez.

Será necessário que você retorne a esta clínica para uma visita de admissão no estudo (dentro de 30 dias) e, depois, a cada duas semanas durante 12 semanas. Em cada visita você fará exames médicos (incluindo exames de sangue).

Se você faltar a uma visita programada, nós poderemos entrar em contato com você para saber se você ainda quer continuar participando do estudo. Se for preciso deixar um recado ou mandar uma carta para você nós não falaremos da sua participação na pesquisa a não ser que você nos diga que não se importa.

Visita de admissão

É preciso que o estudo comece nos primeiros 7 dias do seu ciclo menstrual. Se você já estiver usando Depo-Provera, o estudo começará entre 12 e 14 semanas após você ter tomado a última injeção de Depo-Provera.

Na visita de admissão nós:

Perguntaremos sobre a sua história médica e anticoncepção;

Faremos um exame físico;

Pediremos que você forneça urina para teste de gravidez;

Coletaremos uma amostra de sangue;

Aplicaremos em você uma injeção de Depo-Provera.

Visitas de acompanhamento (semana 2, 4, 6, 8, 10)

Durante as 12 semanas seguintes à visita de admissão, será necessário que você venha à clínica a cada duas semanas. Em cada uma dessas visitas nós:

Vamos rever sua história médica e acrescentar novas informações quando necessário;

Vamos perguntar sobre efeitos colaterais, problemas médicos novos ou problemas antigos que tenham piorado após o início do estudo;

Faremos perguntas sobre o sangramento menstrual;
Realizaremos um exame físico rápido se necessário;
Coletaremos uma amostra de sangue;
Perguntaremos se você acha que está grávida e, se você responder que sim, coletaremos uma amostra de urina para teste de gravidez.

Visita final (semana 12)

A visita final será feita 12 semanas após você ter começado este estudo. Se você completar o estudo e não tiver tido nenhum problema com o Depo-Provera, nós lhe daremos mais uma dose de Depo-Provera se você desejar.

Riscos possíveis

Coleta de Sangue

Algumas pessoas podem sentir um leve desconforto ou tontura durante a coleta de sangue. O local onde a agulha penetra no seu braço pode ficar machucado ou inchado. Algumas pessoas podem desenvolver uma infecção no local de penetração da agulha, mas isso é muito raro.

Depo-Provera

O Depo-Provera é um método anticoncepcional injetável de longa duração que fica no corpo durante três meses. Por isso, não há como parar os seus efeitos depois que você tiver tomado a injeção de Depo-Provera. Os efeitos colaterais que podem ocorrer são: aumento de peso, sangramento irregular, inchaço da mama, inchaço da barriga, dor de cabeça, alterações do humor, diminuição do desejo sexual ou corrimento vaginal. Riscos raros incluem perda óssea (o que poderia aumentar o risco de quebrar ossos) e uma chance muito pequena de desenvolver coágulos de sangue (por exemplo, derrame ou coágulos nas suas veias) ou alergia ao Depo-Provera.

O Depo-Provera não protegerá você de contrair o HIV nem de transmitir o HIV e outras doenças infecciosas sexualmente transmissíveis.

Gravidez

Você não poderá participar deste estudo se você estiver grávida ou amamentando. Nós faremos um teste de gravidez no início do estudo e durante ele no caso de você achar que possa estar grávida. Muitos estudos demonstraram que bebês que são expostos ao Depo-Provera ainda no útero não apresentam um risco maior de nascer com defeitos ou problemas de saúde.

Se você engravidar ou se achar que possa estar grávida, por favor entre em contato com a clínica do estudo no telefone 3788-7176. Nós vamos encaminhar você para acompanhamento no Ambulatório de Pré-Natal da Unicamp. Se você engravidar, nós faremos perguntas sobre sua gravidez e a saúde de seu bebê.

Benefícios possíveis

Este estudo não vai ajudar você diretamente. Nós esperamos que os achados deste estudo possam ajudar outras pessoas como você no futuro.

Se você completar o estudo e estiver interessada em continuar o uso de Depo-Provera, você receberá uma segunda dose ao final do estudo e a cada três meses se desejar. Nós também compensaremos você com 30 reais a cada visita pelo seu tempo e custos de transporte para a participação deste estudo.

Se você decidir não participar da pesquisa ou sair da pesquisa

Você pode decidir se você quer entrar neste estudo ou não. Se você escolher participar, você pode mudar de idéia a qualquer momento e sair do estudo. A sua escolha não afetará nenhuma assistência que você receberá agora ou no futuro. Nós avisaremos você se descobirmos qualquer informação nova que possa afetar a sua escolha de ficar no estudo.

Razões pelas quais você poderia ser retirada do estudo sem o seu consentimento

O médico do estudo pode precisar tirá-la do estudo sem sua permissão se:

Você precisar tomar medicamentos não permitidos no estudo;

Você engravidar durante o estudo;

Você não conseguir vir às visitas do estudo ou não seguir os procedimentos requeridos pelo estudo;

O estudo for interrompido.

Confidencialidade

Nós faremos o melhor possível para evitar que qualquer pessoa de fora do estudo saiba de você e de sua participação neste estudo. A informação que você nos der será enviada para o Family Health International (FHI) na Carolina do Norte, Estados Unidos. Quando esta informação for enviada, somente um número identificará você, não o seu nome. O seu nome não aparecerá em nenhum relatório. Todos os documentos do estudo que contiverem o seu nome serão guardados em um arquivo trancado. Funcionários do FHI que trabalham neste estudo poderão olhar os registros médicos do estudo e da clínica para ter

informação relacionada ao estudo. Uma ordem judicial poderá requerer que registros ou prontuários médicos sejam mostrados a outras pessoas mas isso é improvável.

Pode ser também que nós precisemos revisar os seus registros médicos relacionados a qualquer assistência que você tenha recebido durante o estudo, mesmo que você a tenha recebido em outro local.

Compensação

Você receberá 30 reais por visita pelo seu tempo e custo de transporte. Se você sair do estudo prematuramente, nós vamos compensá-la apenas pelas visitas que você realizar.

Se você tiver perguntas ou tiver um problema

Se você tiver um problema de saúde que você achar que seja causado pela sua participação neste estudo ou tiver quaisquer perguntas sobre esta pesquisa, favor ligar para a Dra. Eliana Amaral no telefone 3788-7176. Se for comprovado que o problema está relacionado com o uso de Depo-Provera, o estudo lhe dará assistência através de um médico sem nenhum custo para você.

Se você tiver uma emergência médica

Se qualquer dos problemas abaixo ocorrer, procure um atendimento de emergência o mais rápido possível:

Dor no peito, tosse com sangue ou falta de ar (possibilidade de coágulo no pulmão);

Dor de cabeça severa ou vômito, desmaio, problemas com a visão ou fala, fraqueza ou dormência (possibilidade de derrame);

Dor severa ou inchaço na “barriga” da perna (possibilidade de coágulo na perna).

Por favor, avise a clínica do estudo logo que puder, mas não antes de ter recebido tratamento médico.

Seus direitos

Assinando este formulário você não estará abrindo mão de nenhum dos seus direitos legais. Vários grupos que protegem voluntários de pesquisa tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos aprovaram este estudo. Se você tiver quaisquer perguntas sobre os seus direitos de voluntária, favor contatar a pessoa responsável pela Comissão de Ética em Pesquisa, Dra. Carmen Bertuzzo, na Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp pelo telefone 3788-8936.

Consentimento Voluntário

Eu li este documento (ou ele foi lido para mim), que descreve os benefícios, os riscos e os procedimentos para o estudo de pesquisa denominado *Interações Farmacocinéticas entre o Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito e a Terapia Anti-Retroviral*, e minhas perguntas foram respondidas. Eu ainda não participei de nenhum procedimento do estudo. Eu não participei anteriormente deste estudo de pesquisa. Eu não estou participando de outro estudo de pesquisa que possa interferir na condução ou nos resultados deste estudo de pesquisa. Eu concordo livremente em participar como voluntária. Eu receberei uma cópia deste documento.

Através da assinatura do meu nome na linha abaixo, eu concordo em participar deste estudo de pesquisa e aceito os riscos.

Número da participante

Nome da voluntária em letra de forma

Data

Assinatura da voluntária

Eu atesto que a natureza, o objetivo, os benefícios potenciais e os riscos possíveis associados com a participação nesta pesquisa foram explicados para a pessoa acima. Eu respondi todas as perguntas que foram feitas e testemunhei a assinatura acima.

Data

Nome do investigador ou designado em letra de forma

Assinatura do investigador ou designado

8.4. Anexo 4 – Formulários de Coleta de Dados



FAMILY HEALTH INTERNATIONAL
Pharmacokinetic Interactions Between DMPA and ARVs

Prescreening tool

Study Number: 9858 Center Number: 10162	Date of Contact: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
--	--

PREScreening CRITERIA (Check *all* that apply)

Are you between the ages of 16 & 38?	Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Are you willing to take DMPA?	Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Are you on stable ARV therapy (AZT/3TC + EFV)	Yes/NA	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Are you pregnant or breast-feeding	Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Participant scheduled for screening	Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>

Don't forget to fill out the screening log for ALL potential study participants

Inclusion/Exclusion Form

<p>Study Number: 9858</p> <p>Center Number: 10162</p>	<p>Participant Number (Enter the next unused Participant ID from the Participant List)</p> <p>Date of Contact: / / </p>
<p>INCLUSION CRITERIA (Check ✓ all that apply)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Is she between the ages of 19 and 40 years? <input type="checkbox"/> 2. Did she sign the informed consent form? <input type="checkbox"/> 3. Is she willing to take DMPA and follow all study requirements? <input type="checkbox"/> 4. Does she have regular menstrual cycles (21 to 35 days), or if on DMPA, did she have regular menstrual cycles before starting DMPA? <input type="checkbox"/> 5. Does she have a uterus and at least one ovary? <input type="checkbox"/> 6. Is her body mass index between 18 and 30? (see nomogram in manual) <input type="checkbox"/> 7. Has she had one spontaneous menses and is she at least 60 days from the end of a pregnancy or stopping breastfeeding? <input type="checkbox"/> 8. Was her last menstrual period < 35 days before study entry (if not on DMPA already)? <input type="checkbox"/> 9. Does she have documented HIV-1 infection (ARV group only)? <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> 10. Is she willing to be abstinent or use a barrier method of contraception during the study (ARV group only)? <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> 11. Has she been on stable ARV therapy (AZT/3TC + EFV) for 30 days (ARV group only)? <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> <p><i>One box in each row should be checked; if not, participant cannot enter the study.</i></p>	<p>EXCLUSION CRITERIA (Check ✓ all that apply)</p> <ol style="list-style-type: none"> 12. Does she have medical contraindications (Category 3 or 4) to DMPA by WHO eligibility criteria (see Study Manual)? <input type="checkbox"/> 13. Does she have any other known hematological, hepatic, lipid or carbohydrate abnormality? <input type="checkbox"/> 14. Has she had an injection of NET within 90 days of study entry? <input type="checkbox"/> 15. Has she taken other hormonal therapies (e.g., combined oral contraceptive pills, combined injectables, progestin implants, Provera, hormone replacement therapy, or anabolic therapies [e.g., nandrolone decanoate, megestrol acetate]) within 30 days of study entry? <input type="checkbox"/> 16. Has she had any acute infection or other opportunistic diseases requiring therapy within 14 days prior to study entry? <input type="checkbox"/> 17. Does she have active drug or alcohol use or dependence that would interfere with adherence to study requirements? <input type="checkbox"/> 18. Has she been on methadone maintenance treatment for less than 60 days before study entry? <input type="checkbox"/> 19. Has she taken any prohibited medication within 30 days before study entry (Appendix A)? <input type="checkbox"/> 20. Has she initiated, stopped, or changed doses of precautionary medications (CYP 3A4 substrates) within 30 days before study entry (Appendix B)? <input type="checkbox"/> 21. Does she have chronic diarrhea, malabsorption or inability to maintain an adequate oral intake (ARV group only)? <input type="checkbox"/> 22. Does she have evidence of non-adherence to ARV therapy or unable to adhere to the ARV medications while on study, in the opinion of the investigator (ARV group only)? <input type="checkbox"/> <p><i>If any of these boxes are checked, participant cannot enter study.</i></p>
<p>23. Urine Pregnancy Test <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative</p>	
<p>24. Participant Status:</p> <p><input type="checkbox"/> Eligible ▶ <i>Complete ADH Form (ARV candidates only), and schedule enrollment visit.</i></p> <p><input type="checkbox"/> NOT Eligible ▶ <i>STOP candidate may not participate.</i></p>	
<p>Initials of person completing form: _____</p> <p>Date / / </p>	

Admission Form

Study Number: 9858	Participant Number: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Center Number: 10162	Date of Contact: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1. Group ☐
1 = ARV
2 = non-ARV

PARTICIPANT CHARACTERISTICS (Ask the participant the following questions, and check ✓ or fill the applicable box)

2. What is your date of birth? / /

3. Are you married, and/or do you live with your partner? ☐
1 = married, living with partner
2 = married, not living with partner
3 = not married, living with partner
4 = not married, not living with partner

4. How many years of school have you completed?

5. What is your color?
1 = White
2 = Mulato
3 = Black
4 = Oriental
5 = Other (includes Indian) ▶ *Specify* _____

Have you ever or do you currently smoke? ☐
0 = never
1 = former
2 = current

7. Are you currently using any medication (including vitamins, home or herbal therapies)? ☐ No ☐ Yes ▶ *List each medication on CM form*

PHYSICAL EXAM (Fill the applicable box)

8. Blood pressure (sitting) / mmHg

9. Pulse beats/minute

10. Temperature . ° C

11. Weight kg

12. Height cm

Initials of person completing form: _____
Date / /

Medical History Form

Study Number:	9858	Participant Number	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Center Number:	10162	Date of Contact:	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

MEDICAL HISTORY (Check ☒ the appropriate boxes and specify diagnoses, if applicable.) If participant is taking any medications for stated diagnoses, list each on CM form.

	Unknown	Present	Past history	Specify diagnoses/reaction
1. HIV/AIDS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2. Respiratory disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Cardiovascular disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Gastrointestinal disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Urological disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Musculoskeletal disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. CNS disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Endocrine/metabolic disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Hematologic disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. Autoimmune disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. Psychiatric disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. Allergies to medication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
13. Other	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

GYNECOLOGIC HISTORY (Check ☒ the appropriate boxes and specify diagnoses, if applicable)

	Unknown	Present	Past history	Specify diagnoses/procedure
14. Abdominal or pelvic surgery	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15. PID/STD's	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. Other gynecologic problems	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

HIV Disease Status (For HIV positive participants only; fill the applicable box)

17. CD4 count cells/mm³

18. HIV Viral Load , copies/ml ☐ undetectable

Initials of person completing form: _____
Date / /

Reproductive History Form

Study Number: 9858 Center Number: 10162	Participant Number: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Date of Contact: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
--	--

PREGNANCY HISTORY *(Ask the participant the following questions, and fill the applicable box)*

1. How many pregnancies have you had? *If 0 ▶ Skip to item #4*

2. When did your last pregnancy end? / /

3. How many births (including stillbirths) have you had?

CONTRACEPTIVE USE HISTORY *(Ask the participant the following questions, and check ✓ or fill the applicable box)*

4. What is the main method of birth control you used in the past month?

00 = none
 01 = male condom
 02 = female condom
 03 = abstinence
 04 = natural family planning
 05 = intrauterine device (IUD)
 06 = withdrawal
 07 = DMPA
 08 = other ▶ *Specify* _____

5. What date did you last receive DMPA? / / ☐ never
 ▶ *If taking DMPA currently (within 12-14 weeks) skip to item #11*

MENSTRUAL/BLEEDING HISTORY *(Ask the participant the following questions, and check ✓ or fill the applicable box)*

What is your average cycle length? days

7. When was your last period? / /

8. How long does your period usually last? days

9. How heavy is your usual period?

1 = light
 2 = moderate
 3 = heavy

10. Do you have bleeding in-between your periods? ☐ No ▶ *Skip to initials* ☐ Yes ▶ *Skip to initials*

11. Have you been amenorrheic in the last three months? ☐ No ☐ Yes ▶ *Skip to initials*

12. Approximately how many bleeding episodes have you had in the last 3 months? ☐ Don't know

13. How long did the longest episode last? days ☐ Don't know

14. Average amount of bleeding

1 = spotting only
 2 = light
 3 = moderate
 4 = heavy

Initials of person completing form: _____
 Date / /

Follow-up Visit Form

Study Number: 9858	Participant Number: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Center Number: 10162	Date of Contact: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1. Visit type:

02 = 2 week visit
 04 = 4 week visit
 06 = 6 week visit
 08 = 8 week visit
 10 = 10 week visit
 12 = Final visit
 20 = Early study discontinuation
 30 = Other unscheduled visit ▶ *Specify main reason for visit* _____

FOLLOW-UP QUESTIONS (*Ask the participant the following questions, and check ✓ or fill the applicable box*)

2. Have you continued to use a back-up method of contraception? ☐ No ☐ Yes ☐ N/A

3. Have you had any new/worsening health problems since your last visit? ☐ No ☐ Yes ▶ *Complete AE form*

4. Do you think you might be pregnant? ☐ No ☐ Yes ▶ *Do pregnancy test and begin PREG Form if positive*

5. Have you started using any medications (including vitamins, home or herbal therapies) since your last visit? ☐ No ☐ Yes ▶ *Complete CM Form*

✓ Have you experienced any of these side effects since your last visit?

a. weight gain ☐ No ☐ Yes

b. bloating ☐ No ☐ Yes

c. breast tenderness ☐ No ☐ Yes

d. mood changes ☐ No ☐ Yes

e. other ▶ *Specify* ☐ No ☐ Yes

7. How many bleeding episodes have you had since your last visit? ☐ Don't know ▶ *If 0, skip to initials*

8. How many days did the longest episode last? ☐ Don't know

9. Since the last visit, how many days did you have any bleeding or spotting? ☐ Don't know

10. Average amount of bleeding

1 = spotting only
 2 = light
 3 = moderate
 4 = heavy

11. Are you bleeding today? ☐ No ▶ *skip to initials* ☐ Yes

12. How many days ago did the current bleeding episode begin? ☐ Don't know

Initials of person completing form: _____
 Date / /

Laboratory Results Form

Study Number: 9858		Participant Number: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Center Number: 10162			
	a. Date of specimen collection	b. Serum Progesterone (ng/ml)	c. Plasma DMPA concentration (pg/ml)
1.	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
2.	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
3.	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
4.	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
5.	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
6.	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
7.	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
8.	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
9.	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
10.	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
<p>Initials of person completing form: <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>			

Adverse Event Form

Study Number: 9858		Center Number 10162			Participant Number				
AE No	a. Date of Contact	b. AE diagnosis, if known, (including anatomical location), or description of event	c. Date of onset	d. Relatedness	e. Serious?	f. Highest severity	g. Treatment	h. Outcome of AE	i. Date of resolution or death
				0=Unrelated 1= Possibly related 2= Probably related 3= Definitely related	0=No 1=Yes	1=Mild 2=Moderate 3=Severe	0=No 1=Yes ▶ Complete concomitant medication form	1=Resolved without sequelae 2=Resolved with sequelae 3=ongoing 4=Participant died from AE 5=Unknown ▶ Skip to end	
1	□□/□□/□□ □□/□□/□□		□□/□□/□□ □□/□□/□□	□	□	□	□	□	□□/□□/□□ □□/□□/□□ □ Ongoing
2	□□/□□/□□ □□/□□/□□		□□/□□/□□ □□/□□/□□	□	□	□	□	□	□□/□□/□□ □□/□□/□□ □ Ongoing
3	□□/□□/□□ □□/□□/□□		□□/□□/□□ □□/□□/□□	□	□	□	□	□	□□/□□/□□ □□/□□/□□ □ Ongoing
4	□□/□□/□□ □□/□□/□□		□□/□□/□□ □□/□□/□□	□	□	□	□	□	□□/□□/□□ □□/□□/□□ □ Ongoing
Initials of person completing form: _____ Date: □□/□□/□□									

FAMILY HEALTH INTERNATIONAL
Pharmacokinetic Interact Between DMPA and ARVs
Concomitant Medications Form

CM

Study Number	9858	Center Number 10162	Participant Number	9858	9858		
CM No.	a. Date of contact	b. Name of medication	c. Administration route 01 = intravenous 02 = intramuscular 03 = oral 04 = rectal 05 = vaginal 06 = intranasal 07 = transdermal 08 = topical 09 = subcutaneous 10 = inhaled 11 = sublingual	d. Regimen of medication: (e.g., 200mg, 2 tablets four times daily)	e. Reason for medication 1 = Adverse event(s) 2 = Pre-existing condition 3 = Prevention	f. Date started	g. Date stopped
1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
3	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
4	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Initials of person completing form: _____							
Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>							

Pregnancy Form

Study Number: 9858	Participant Number: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Center Number 10162	Date of Contact: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1. Date of first positive pregnancy test: //

2. Estimated date of fertilization: //

3. How was estimated date of fertilization calculated? ☐

1 = ultrasound
2 = last menses onset + 14 days
3 = physician's best estimate using other clinical data ▶ *Explain:* _____

4. Dates and gestational ages at the two earliest ultrasounds, if available:

Ultrasound Date	Gestational age (weeks)	
First: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> N/A
Second: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> N/A

5. Date pregnancy ended: // ☐ Unknown

6. Outcome of pregnancy ☐

1 = unknown ▶ *Skip to #8*
2 = induced abortion
3 = spontaneous abortion
4 = ectopic
5 = live birth
6 = stillbirth
7 = other ▶ *Specify:* _____

7. Estimated gestational age at pregnancy end (completed weeks) ☐ Unknown

8. Known or suspected fetal or neonatal anomalies? ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown

Initials of person completing form: _____

Date //

Final Status

Study number:	9858	Participant Number:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Center number:	10162	Date of Contact:	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1. Participant final status: ☐
 - 1 = Completed the study ▶ *Skip to initials*
 - 2 = Lost to follow up ▶ *Skip to initials*
 - 3 = Discontinued early from the study
2. Reason for discontinuation: ☐
 - 1 = Pregnancy
 - 2 = Serious adverse event ▶ *Complete SAE Report*
 - 3 = Personal non-medical reason
 - 4 = Use of prohibited concomitant medication ▶ *Complete CM form*
 - 5 = Other serious protocol violation ▶ *Specify* _____
 - 6 = Other ▶ *Specify* _____

Initials of person completing form: _____
Date / /

INVESTIGATOR'S STATEMENT

I have reviewed all data contained on the case report forms for this participant and have verified that the contents are consistent with observations and source records. They accurately reflect the condition of the subject before, during, and at the completion of the study.

Investigator's Signature

Date / /

8.5. Anexo 5 – Parecer do CEP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-8925

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 21/09/04.
(Grupo I)

PARECER PROJETO: N° 428/2004

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS ENTRE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO E TERAPIA ANTIRETROVIRAL”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Eliana Amaral

INSTITUIÇÃO: Departamento de Tocoginecologia/Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM /UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 31/08/2004

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/03/05 e 21/09/05

II - OBJETIVOS

Avaliar o efeito de um regime comum de ARV (Zidovudina mais Lamivudina com Efavirenz) sobre a farmacocinética da injeção anticoncepcional de DMPA, avaliar os efeitos de ARVs sobre os padrões de sangramento em usuárias de DMPA e determinar se as interações farmacocinéticas potenciais entre alguns ARVs e DMPA afetam a supressão da ovulação.

III - SUMÁRIO

Serão admitidas no estudo inicialmente 15 mulheres HIV-positivas que estejam recebendo o regime padrão de tratamento com ARV por pelo menos 1 mês, e 15 mulheres HIV-positivas ou negativas, que estejam utilizando ou estejam dispostas a tomar uma injeção de DMPA (grupo de comparação). Estima-se um período de 9 meses para que se complete o recrutamento e a admissão dos participantes. O acompanhamento de cada participante seguirá por aproximadamente 12 meses. Critérios de inclusão : infecção por HIV-1 documentada (para grupo ARV), terapia ARV estável (AZT/3TC + EFV) por 30 dias (somente grupo ARV), idade 19-40 anos, índice de massa corporal entre 18 e 30 (kg/m²), ter tido uma menstruação espontânea e estar pelo menos a 60 dias do final de uma gravidez ou cessação de amamentação, última menstruação (UM) < 35 dias antes de entrar no estudo, disposta a fazer abstinência sexual ou usar um método de contracepção de barreira durante o estudo (grupo ARV). Critérios de exclusão: contra-indicações médicas (categoria 3 ou 4) para DMPA de acordo com critérios de elegibilidade da OMS, outras anormalidades de origem hematológica, hepática, lipídica ou de carboidratos, ter usado outras terapias hormonais dentro de 30 dias antes da entrada no estudo, infecção aguda ou outras doenças oportunistas que requeiram tratamento dentro de 14 dias anteriores à entrada no estudo, ter tomado qualquer medicação proibida (por interação medicamentosa) dentro de 30 dias antes da entrada no estudo, ter iniciado, parado, ou alterado

doses de medicações que exigem cautela dentro de 30 dias antes da entrada no estudo, ter diarreia crônica, mal-absorção ou incapacidade para manter uma ingestão oral adequada (grupo ARV), baixa aderência à terapia ARV enquanto estiver no estudo (somente grupo ARV). As mulheres deverão ser submetidas a uma coleta de amostra sanguínea para dosagens de DMPA e progesterona nos momentos 0, 2, 4, 8, 10, 12 semanas. Esperam-se admitir os casos em 9 meses, completando o estudo em 12 meses. A comparação primária da AUC e dos outros parâmetros farmacocinéticos (C_{max}, C_{min}, T_{1/2}, T_{max}, CI/F) será feita pelo teste de Wilcoxon.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de um estudo não randomizado, não cego, prospectivo de mulheres em idade reprodutiva. O protocolo apresenta-se bem estruturado.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de setembro de 2004.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

8.6. Anexo 6 – Parecer da Conep



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 2206/2004

Registro CONEP: 10962 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 428/2004

Processo nº 25000.143322/2004-13

Projeto de Pesquisa: "Interações farmacocinéticas entre acetato de medroxiprogesterona de depósito e terapia atiretroviral".

Pesquisador Responsável: Dr^a. Eliana Amaral.

Instituição: Dpt^o. de Tocoginecologia/ Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – CAISM. FCM/UNICAMP.

Área Temática Especial: cooperação estrangeira.

Sumário/objetivos

Trata-se de estudo farmacocinético de 12 semanas, aberto, não-randomizado, não-cego, prospectivo em mulheres com idade reprodutiva. A terapia ARV é utilizada no Brasil e o DMPA está comercializado. Serão admitidas inicialmente 15 mulheres com HIV-positivas em idade reprodutiva que venham observando o regime padrão de ARVs por pelo menos um mês e também 15 mulheres com ou sem HIV que estejam dispostas a tomar uma única injeção de DMPA. As mulheres que mudarem de ARV serão substituídas por outras para que o número total do grupo permaneça em mais de 30.

Este estudo objetiva avaliar o efeito de um regime comum de ARV (ZDV + lamivudina + EFV) sobre a farmacocinética de injeção anticoncepcional de DMPA (Depo-provera); avaliar os efeitos dos ARVs sobre os padrões de sangramento em usuárias de DMPA; determinar se as interações farmacocinéticas potenciais entre alguns ARVs e DMPA afetam a supressão da ovulação.

Os Resultados esperados são: área sob a curva (AUC) de DMPA plasmático do tempo basal (dia 0) até a semana 12; taxa de eliminação de DMPA; sangramento auto-relatado por questionário; a proporção de participantes que ovulam, baseando-se em nível de progesterona sérica superior a 3 ng/ml na semana 2, 4, 6, 8, 10 e 12 após a injeção de DMPA. AUC de DMPA plasmático do tempo basal até a semana; taxa de eliminação do DMPA; sangramento relatado por questionário.

Os ITRNs como ZDV lamivudina pouco afetam as enzimas hepáticas e tem interação limitada com outras drogas. Já os IP e ITRNNs são metabolizados pela enzima CYP3a4 e inibem ou induzem-na. Na pg. 8 afirma-se que com a administração IM, a depuração de MPA é aproximadamente igual à taxa do fluxo sanguíneo hepático e por isso acredita-se improvável que drogas indutoras das enzimas afetarão significativamente a farmacocinética da DMPA.

Os critérios de inclusão e exclusão estão adequados; os ARVs serão fornecidos pelo HCUnicamp. Na admissão será realizado exame na urina para afastar a gravidez; será coletado sangue e separado o soro para determinar o futuro nível basal de DMPA antes da injeção. Nas visitas das semanas 2, 4, 6, 8 e 10 serão realizados de novo os exames na urina e de sangue para nível de DMPA e progesterona. Na visita da semana 12 será realizada uma nova injeção de DMPA para as participantes que não experimentaram EA sérios e estejam interessadas em continuar o uso.

Cont. Parecer CONEP nº 2206/2004.

Será avaliada a adesão a cada visita e serão fornecidos condons ou discutida a abstinência.

Constam dois Termo de Consentimento Livre e esclarecido –TCLEs, um para usuárias de ARV e outro para não usuárias de ARV.

Comentários/ considerações

O presente estudo será financiado pelo Family Health International dos Estados Unidos.

Após análise do presente protocolo frente a Res. CNS nº 196/96 e complementares, cabem as seguintes considerações:

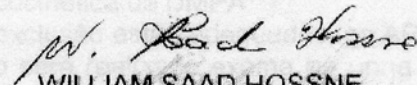
- 1 – Esclarecer se serão fornecidos condons e aconselhamento a cada visita e qual quantidade será fornecida?
- 2 – Informar quem será o responsável pelo cumprimento dos itens: III. 3. “p” da Res. CNS nº 196/96 e IV. I, “m” da Res. CNS nº 251/97, a Family Health International fornecerá o DMPA indefinidamente?
- 3 – Informar sobre o grupo controle, se serão incluídas mulheres com e sem HIV-positivo.
- 4 – No Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –TCLE consta o item: “métodos de barreira”. Sugere-se mudar esta frase por: “camisinha masculina e feminina”.
- 5 – Solicita-se mudar o nome de Consentimento Informado para Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- 6 – Deverá ser incluído o aconselhamento sobre a necessidade do uso preventivo pelo uso do ARVs (tantogênese).
- 7 – Informar qual a fase desse estudo.
- 8 – Informar se esse estudo será realizado também no país de origem.
- 9 – Solicita-se esclarecimentos quanto ao uso do DMPA juntamente com antiretrovirais para HIV, tendo em vista que consta do protocolo o anexo A informando das medicações proibidas, tais como: analgésicos, antiarrítmicos, antibacterianos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antineoplásicos, antivirais...

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta – se por aguardar o atendimento às questões acima para emissão de seu parecer final.

Situação: Projeto com pendências.

De acordo com a Resolução CNS 196/96, as pendências devem ser respondidas dentro de 60 dias, a partir da data de envio do parecer pela CONEP. Após esse prazo o protocolo será arquivado.

Brasília, 11 de novembro de 2004.


WILLIAM SAAD HOSSNE,
Coordenador da CONEP/CNS/MS



UNICAMP

**Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas
Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
Departamento de Tocoginecologia**

**Resposta ao Parecer n.º 2.206/2004
Registro Conep: 10.962**

Registro CEP: 428/2004

Projeto de pesquisa: *Interações Farmacocinéticas entre o acetato de medroxiprogesterona de depósito e terapia anti-retroviral*

Pesquisador responsável: Dr.^a Eliana Amaral

Área temática especial: cooperação estrangeira

1.^a consideração: Os preservativos serão fornecidos a cada visita em quantidade para 3 coitos por semana, ajustada à necessidade de cada voluntária;

2.^a consideração: O pesquisador principal, Dr.^a Eliana Amaral, será responsável pelo cumprimento das exigências da pesquisa envolvendo seres humanos, assegurando aos sujeitos os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa (item III.3,p da Res. CNS n.º 196/96).

Quanto ao item IV.I,m da Res. CNS n.º 251/97, salientamos que não se trata de estudo multicêntrico, mas de estudo idealizado e proposto pelos pesquisadores brasileiros com colaboração financeira estrangeira.

O *Family Health International* não fornecerá o acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) indefinidamente; fornecerá a dose extra no final do estudo para as mulheres que assim desejarem. Entretanto, o método contraceptivo está disponível rotineiramente no ambulatório de Infecções Genitais da Unicamp para qualquer possível usuária fornecido pela própria Unicamp;

3.^a consideração: O protocolo inicial previa a inclusão de mulheres soropositivas ou não para o grupo controle; porém, após discussão entre os pesquisadores envolvidos, no mês de outubro de 2004, em Campinas, optou-se por incluir apenas mulheres soropositivas;

4.^a consideração: Aceito modificar o enunciado “métodos de barreira” por “camisinha masculina ou feminina”;

5.^a consideração: Foi providenciada a alteração de “Consentimento Informado” por “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”;

6.^a consideração: Foi incluído o aconselhamento sobre a necessidade do uso preventivo de “camisinhas” em razão do uso de anti-retrovirais (ARVs) no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

7.^a consideração: Trata-se de um estudo-piloto de análise de interação farmacocinética entre drogas anti-retrovirais e contraceptivos (no caso, a medroxiprogesterona de depósito). É um estudo da cinética (relação quantitativa entre a variável independente, tempo, e a variável dependente, concentração) dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos medicamentos (princípios ativos ou seus metabolitos). Portanto, não se trata de estudo para desenvolvimento de nova droga, mas para avaliar a interação entre medicamentos que já estão no mercado e em uso rotineiro no Brasil por essas mulheres;

8.^a consideração: Este estudo será realizado no Brasil apenas. A demanda da informação científica sobre a interação das drogas anti-retrovirais e contraceptivos hormonais vem sendo trazida pela pesquisadora do estudo há alguns anos em função da realidade de acesso à terapia no Brasil. Mais recentemente, com a expansão da distribuição e uso de ARVs em outros países em desenvolvimento, as dúvidas assistenciais vividas no Brasil passaram a interessar também os pesquisadores e agências internacionais. Ainda, a rotina de uso concomitante de DMPA e ARVs é encontrada nos serviços especializados de assistência a mulheres infectadas pelo HIV, brasileiras, como o Ambulatório de Infecções Genitais II da Unicamp, que é uma das mais antigas clínicas ginecológicas para essas usuárias (desde 1994).

9.^a consideração: Não há restrições quanto ao uso do DMPA, à luz do conhecimento científico atual, como contraceptivo hormonal em pacientes HIV-positivo em uso de ARVs, exceto aquelas que são comuns a todas as mulheres (critérios de elegibilidade para uso de contraceptivos da OMS). Os medicamentos citados como proibidos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, correspondem às drogas capazes de interferir na farmacocinética dos ARVs por compartilharem vias metabólicas e conseqüentemente afetar os resultados desta pesquisa.

Campinas, 26 de novembro de 2004

Eliana Martorano Amaral Freitas da Silva
Pesquisadora Responsável
DTG/FCM/Unicamp



PARECER Nº 2618/2004

Registro CONEP: 10662 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 425/2004

Processo nº 25000.143322/2004-13

Projeto de Pesquisa: "Interações farmacocinéticas entre acefato de medroxiprogesterona de depósito e terapia antiretroviral"

Pesquisador Responsável: Drª. Eliana Amaral

Instituição: Dpiº de Tocoginecologia/ Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM - CEP da Faculdade de Ciências Médicas /UNICAMP

Área Temática Especial: Pesquisa com cooperação estrangeira.

Ao se proceder à análise das respostas ao parecer CONEP nº 2206/2004, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

a) foram atendidas/esclarecidas as solicitações do referido parecer, inclusive as referentes ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE;

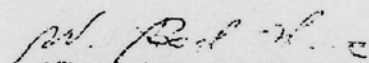
b) O projeto preenche os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;

c) O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado.

Brasília, 27 de Dezembro de 2004


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

8.7. Anexo 7 – Parecer do FHI



PO Box 13950
Research Triangle Park, NC 27709 USA
1.919.544.7040 Fax 1.919.544.7261
www.fhi.org

Courier Address
2224 E NC Hwy 54
Durham, NC 27713 USA

PHSC APPROVAL NOTICE

To: Kavita Nanda, FHI Project Leader

Re: PHSC Proposal #9858: Pharmacokinetic Interactions between Depo-Medroxyprogesterone Acetate and Selected Antiretroviral Therapies

I am pleased to inform you that at the convened meeting of 8/20/2004 the PHSC voted to approve the above referenced protocol. Approval of the protocol and the consent form(s) is for 12 months. As Project Leader, you are responsible for fulfilling the following requirements of approval:

1. All co-investigators named in Proposal Summary Part 2 submissions must be kept informed of the status of the project.
2. Changes, amendments, and addenda to the protocol or the consent form must be submitted to the PHSC for re-review and approval prior to the activation of the changes. The PHSC number assigned to the project should be cited in any correspondence.
3. Adverse events should be reported to the PHSC according to FHI policy. New information that becomes available which could change the risk:benefit ratio must be submitted promptly for PHSC review. The PHSC and outside agencies must review the information to determine if the protocol should be modified, discontinued, or continued as originally approved.
4. Only approved consent forms are to be used in the enrollment of participants. All consent forms signed by subjects and/or witnesses should be retained on file. The PHSC may conduct audits of all study records, and consent documentation may be part of such audits.
5. Federal regulations require review of an approved study not less than once per 12-month period. **Therefore, a continuing review application must be submitted to the PHSC in order to continue the study beyond the approved period.** Failure to submit a continuing review application in a timely fashion will result in termination of the study, at which point new participants may not be enrolled and currently enrolled participants must be taken off the study.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Borasky', is written over the printed name.

David Borasky, CIP
Institutional Representative

10/25/04
Date

c: Site investigators for whom PHSC is reviewing IRB



Institute for Family Health
PO Box 13950
Research Triangle Park, NC 27709 USA
1 919.544.7040 Fax 1 919.544.7261
www.fhi.org

Courier Address
2224 E NC Hwy 54
Durham, NC 27713 USA

Memorandum

To: Kavita Nanda, FHI Project Leader
From: David Borasky, FHI Institutional Representative
Subject: Modifications requested by PHSC
Re: PHSC Proposal #9858: Pharmacokinetic Interactions between Depo-Medroxyprogesterone Acetate and Selected Antiretroviral Therapies

The above referenced protocol was reviewed and approved, at the convened meeting of 08/20/04, by the PHSC contingent upon modifications to the:

Protocol and Proposal Summary Part 1

- 1) In question 15 of the Proposal Summary note that there is no prohibition of access to ARV therapy if indicated.
- 2) Clarify the antiretroviral clinical criteria in the protocol and add the medication control/usage eligibility in the study. Also, clarify that the PI is the only one with the power to change/stop medication in the study.
- 3) Abstinence or barrier method contraception should be conditions for participation.

Informed Consent

- 1) Add abstinence or barrier method contraception as a condition for participation.
- 2) The risks related to ARV therapy should be simplified.
- 3) Add the possible risk of interaction between DMPA and ARV therapy.
- 4) Make minor corrections and edits as recommended by the Committee and as indicated in the informed consent copy provided by the reviewer.

Please incorporate these changes and complete this form where indicated below. This form should be returned to me with two copies of the corrected documents. One copy should clearly indicate where the changes have been incorporated (using the "Track changes" function is acceptable) and one copy should be clean. Once these changes have been verified you will receive an approval letter. No participants may be enrolled into the study before you receive the approval letter.

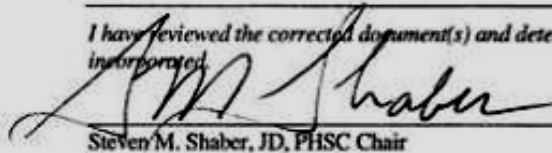
I certify that the modification(s) requested by the Protection of Human Subjects Committee has been incorporated.

Kavita Nanda
Kavita Nanda, MD, Project Leader

9/21/04
Date

Page 2 of 2
PHSC # 9858

I have reviewed the corrected document(s) and determined that the requested modification(s) has been incorporated.


Steven M. Shaber, JD, PHSC Chair

10/05/04
Date

Pouru Bhiwandi, MD, PHSC Member

Date

Elena Sanchez, PHSC Member

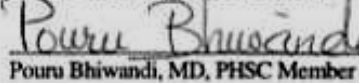
Date

Page 2 of 2
PHSC # 9858

I have reviewed the corrected document(s) and determined that the requested modification(s) has been incorporated.

Steven M. Shaber, JD, PHSC Chair

Date


Pouru Bhiwandi, MD, PHSC Member

10/2/04
Date

Elena Sanchez, PHSC Member

Date

Page 2 of 2
PHSC # 9858

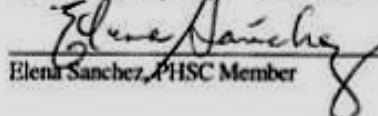
I have reviewed the corrected document(s) and determined that the requested modification(s) has been incorporated.

Steven M. Shaber, JD, PHSC Chair

Date

Pouru Bhiwandi, MD, PHSC Member

Date


Elena Sanchez, PHSC Member

9-30-04
Date